

**ENDOKRINE STÖRUNGEN BEI HEREDITÄREN
MUSKELDYSTROPHIEN**

Erich Loserth

—
1975
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk

ENDOKRINE STÖRUNGEN BEI HEREDITÄREN
MUSKELDYSTROPHIEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Erich Loserth

aus

Kösching

1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. L. RAITH
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 19.6.1975



Mein besonderer Dank gilt
Herrn Privat-Dozent Dr. Ludwig Raith
für die freundliche Überlassung
des Themas und die liebenswürdige
Unterstützung bei der Ausarbeitung.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A.	Einleitung und Fragestellung	5
B.	Endokrine Störungen bei hereditären Muskeldystrophien	6
I.	Myotonia Dystrophica	6
1.	Hypophyse	6
a)	Histologie	6
b)	Inkretorische Funktion	7
α)	Gonadotropine	8
β)	Wachstumshormon	9
γ)	Adrenocorticotropes Hormon	10
δ)	Thyreotropes Hormon	10
2.	Hoden	11
a)	Histologie	11
b)	Inkretorische Funktion	13
α)	Leydigzellfunktion im Vergleich zum Gonadotropinspiegel	14
β)	Hormoninkretion	16
γ)	Hormoninkretion nach Stimulation	20
δ)	Enzyme der Leydigzellen	24
3.	Nebennierenrinde	30
a)	Histologie	30
b)	Inkretorische Funktion	30
α)	Klinische Befunde	30
β)	Hormoninkretion	33
γ)	Hormoninkretion nach Stimulation	36
4.	Ovar	39
a)	Histologie	39
b)	Inkretorische Funktion	40
α)	Klinische Befunde	40
β)	Hormoninkretion	41
5.	Schilddrüse	43
a)	Histologie	43
b)	Inkretorische Funktion	44

	Seite
6. Pankreas	47
a) Histologie	47
b) Inkretorische Funktion	47
α) Glucosetoleranz und Insulinempfindlichkeit	47
β) Glucose- und Insulinspiegel nach Tolbutamid-, Arginin- und Glukagongabe	52
II. Beckengürtelmuskeldystrophie	
Typ Duchenne	54
1. Hoden	54
a) Histologie	54
b) Inkretorische Funktion	54
2. Nebennierenrinde	55
a) Hormoninkretion	55
b) Hormoninkretion nach Stimulation	56
3. Schilddrüse	58
4. Pankreas	58
a) Histologie	58
b) Inkretorische Funktion	58
III. Beckengürtelmuskeldystrophie	
Typ Becker, Kiener	59
IV. Beckengürtelmuskeldystrophie	
Typ Leyden, Möbius	59
1. Hoden	59
2. Schilddrüse	60
V. Schultergürtelmuskeldystrophien	61
1. Hoden	61
2. Nebennierenrinde	61
VI. Distale Muskeldystrophie	61
VII. Congenitale Muskeldystrophien	61
VIII. Oculäre Myopathien	63
C. Zusammenfassung	69
D. Literaturverzeichnis	74
E. Lebenslauf	85

A. Einleitung und Fragestellung:

Erbliche degenerative Muskelerkrankungen betreffen primär die Muskelzelle und werden von definierten klinischen Symptomen begleitet. Endokrine Störungen sind insbesondere für die Myotonia dystrophica charakteristisch, wie bereits von Curschmann und Steinert bei der Abgrenzung dieser Krankheit gegenüber der Thomsenschen Myopathie erkannt und beschrieben wurde.

Aufgabe dieser Arbeit ist es, an Hand der in der Literatur veröffentlichten Fälle die Häufigkeit und die Bedeutung von endokrinen Störungen bei erblichen degenerativen Muskelerkrankungen darzulegen und die Untersuchungsergebnisse von einzelnen Veröffentlichungen zusammenzustellen.

B. Endokrine Störungen bei hereditären Muskeldystrophien.

B.I. Myotonia Dystrophica

B.I.1. Hypophyse

B.I.1.a) Histologie:

Bei ihren histologischen Untersuchungen fanden Adie (3), Weil (111), Guillaïn (46) und Nadler (83) keine pathologischen Veränderungen. In den Fällen von Hartog (51), Keschmer (66), Black (15) und Benda (11) waren die basophilen Zellen vermehrt und degenerativ verändert, während Bielschowsky (13) eine Vermehrung granulierter eosinophiler Zellen mit kleinen Kernen sowie hypertrophierte Hauptzellen fand. Thomasen (104) sah bei drei Patienten allgemein degenerative Veränderungen an den Parenchymzellen, zweimal mit Fibrose. Die Patienten von Wohlfart (113), Black (15), Keschner (66) und Bielschowsky (13) hatten stark atrophische Hypophysen. Die letztgenannten Autoren beschreiben eine Bindegewebsvermehrung mit Verarmung epithelialer Elemente.

Ein Patient von Benda (11,10) hatte kleine chromophobe Tumore im Vorderlappen. Dell'Acqua (35) und Keschner (66) beschreiben größere nekrotische Bezirke im HVL. In einem Fall von Mertens (78) war die Hypophyse bis auf geringe Reste nekrotisch, allerdings wurden viele tuberkulöse Herde in einer Reihe von anderen Organen gefunden. Die Hypophyse des Patienten von B. Roos (89) zeigte ein normales histologisches Bild.

M. Banna (4) veröffentlichte einen Fall mit Hypophysenadenom (5 cm x 5,5 cm) vom chromophoben Typ.

Zusammenfassend betrachtet sind die Aussagen über die Histologie der Hypophyse widersprüchlich und geben kein einheitliches Bild. Da sich die Hypophyse auch sekundär in mannigfaltiger Weise (z.B. nach Kastration) verändert (19), kann aus den histologischen Befunden keine primäre Degeneration der Hypophyse im Verlauf der Krankheit abgeleitet werden. Abgesehen davon dürfte die Feststellung von Teilnekrosen in der Hypophyse für den Verlauf der Krankheit von geringer Bedeutung sein, solange die Menge der sezernierten Hormone normal ist. Der Hypophysenvorderlappen (HVL) besitzt eine große Reserve, und zwar kommt es erst bei Zerstörung von 70-90 % des HVL zu Verminderung der Gonadotropinsekretion, bei Verlust von 90-95 % des HVL-Gewebes wird die Schilddrüsenfunktion beeinträchtigt und erst annähernd 100 %ige Zerstörung des HVL führt zu deutlicher Nebenniereninsuffizienz (41). Die Histologie des HVL könnte also nur zur Bestätigung von festgestellten Störungen der Hormonsekretion herangezogen werden. Auch eine röntgenologisch nachgewiesene kleine Sella turcica, die in der Literatur gelegentlich als verdächtig angeführt wird (18, 69), ist kein Beweis für eine Hypophyseninsuffizienz.

B.I.1.b) Inkretorische Funktion:

Von den Hypophysenvorderlappen-Hormonen wurden bisher nur die Gonadotropinsekretion und in geringerem Maß die Bildung von Wachstumshormon gemessen. Auf die Sekretion der übrigen Hormone wird aus der Funk-

tion der entsprechenden peripheren Drüsen geschlossen.

B.I.1.b)α) Gonadotropine:

Die Gonadotropinausschüttung ist bei einem Teil der Patienten vermindert. Bei den meisten Patienten atrophiert der Hoden trotz normaler oder erhöhter Gonadotropinausscheidung, so daß bei ihnen ein Mangel an Gonadotropinen nicht als Ursache der Hodenatrophie angesehen werden kann. Auffällig sind die Patienten mit Hodenatrophie und mäßig oder stark verminderten 17-Ketosteroid-Werten bei normaler oder sogar verminderter Gonadotropinausscheidung (siehe Kapitel Hoden, Nebennierenrinde).

P. Harper (50) bestimmte durch Radioimmunoassay das Follikel-stimulierende-Hormon (FSH) an 32 und das Luteotrope-Hormon (LH) an 39 Männern mit Myotonia dystrophica. Die FSH-Konzentration im Serum betrug 18,3 bis 92,5 mIU/ml (normal 5,2 bis 14,5 mIU/ml) mit einem Mittelwert von $65,4 \pm 17,0$ mIU/ml. Die LH-Konzentration bei 14 von 39 Patienten lag zwischen 20,0 bis 74,3 mIU/ml und damit mehr als zwei Standardabweichungen über dem Durchschnitt von Gesunden. Der Durchschnitt von allen 39 Patienten lag mit $20,1 \pm 13,9$ mIU/ml ebenfalls deutlich über dem Durchschnitt von Gesunden. Weder der Anstieg der FSH- noch der Anstieg der LH-Konzentration waren von dem Stadium der Krankheit abhängig.

Die genauen Untersuchungen von P. Harper (50) zeigen, daß die Fähigkeit zur Gonadotropinbildung in der Hypophyse vorhanden ist und stimmen mit den meisten früheren Untersuchungen überein (siehe Hoden).

B.I.1.b) β) Wachstumshormon (STH):

Die Fähigkeit, Wachstumshormon zu produzieren, ist in der Hypophyse auf jeden Fall vorhanden, da die Körpergröße der Patienten mit M.d. immer normal ist. Von den Autoren Gordon (44), Mendelsohn (77), Jackson (60), Rudman (93), Nagai (84) wurden STH-Bestimmungen durchgeführt. Es wird von keinem Patienten eine Unfähigkeit zur Wachstumshormonproduktion beschrieben. L.V. Mendelsohn und Mitarbeiter (77) verfolgten die Wachstumshormonspiegel im Plasma während eines oralen Glukosetoleranztestes und nach intravenöser Gabe von Tolbutamid und Glukagon. Die Untersuchungen wurden an insgesamt 11 Patienten durchgeführt. Bei allen drei Tests ergaben sich normale Wachstumshormonkurven. Nagai H. (84) fand bei einem von vier Patienten nach Argininbelastung einen verminderten Anstieg des STH-Spiegels, nach Insulingabe zeigte dieser Patient eine normale Reaktion.

D. Rudman (93) und Chyatte S.B. (27) gaben bei vier Patienten exogenes STH in verschiedenen Dosen (A = 0,0169 U/kg KG; B = 0,0532 U/kg KG; C = 0,168 U/kg KG). Alle vier Patienten reagierten bei allen Dosen mit einer deutlichen Änderung ihres N, P, Na^+ , K^+ -Gleichgewichtes. Die Patienten antworteten mit einer Retention die der von 6-jährigen Kindern mit Wachstumshormonmangel entsprach, obwohl sie bereits 45-51 Jahre alt waren. Diese Patienten reagierten also extrem stark auf exogenes STH. Im Gegensatz dazu reagieren Patienten mit Dystrophia musculorum progressiva (Duchenne) nicht in dieser Art auf STH-Gabe (26,92).

B.I.1.b)g) Adrenocorticotropes Hormon (ACTH):

Eine Verminderung der ACTH-Sekretion des HVL ist in manchen Fällen von Myotonia dystrophica denkbar, da

1. die NNR-Hormone oft vermindert ausgeschieden werden (siehe Tabelle unter Kapitel NNR),
2. die NNR häufig in den histologischen Präparaten atrophisch gefunden wurde.

Auf eine primäre NNR-Insuffizienz weisen die Fälle hin, die eine normale oder zu niedrige NNR-Hormonausscheidung haben, und gleichzeitig nicht durch exogenes ACTH zu einem adäquaten Anstieg der Ausscheidung veranlaßt werden können (siehe Tabelle 17 unter NNR, Literatur 25, 65, 69).

Auf eine sekundäre NNR-Insuffizienz weisen die Fälle hin, deren Basalausscheidung an NNR-Hormonen zu niedrig ist, wobei diese durch exogenes ACTH zu einem adäquaten Anstieg der Ausscheidung stimuliert werden. (siehe Tabelle 17 NNR, Literatur 55, 61 69).

B.I.1.b)δ) Thyreotropes Hormon (TSH):

Es ist anzunehmen, daß TSH in ausreichendem Maß produziert wird, da nur in sehr seltenen Fällen eine Hypothyreose auftritt (87, 100), wobei eine Hypophysenunterfunktion nie als Ursache nachgewiesen wurde.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bisher veröffentlichte histologische Berichte in fast allen, die endokrinen Untersuchungen in sehr wenigen Fällen, eine eindeutige Minderfunktion der Hypophyse deutlich machen. Als Ursache einer veränderten Hoden- oder NNR-Funktion kann eine Hypophysenstörung wohl kaum angenommen werden.

B.I.2. Hoden

B.I.2.a) Histologie

Die Atrophie des Hodens betrifft laut Beckmann (9) 80 % der Männer, die an *Myotonia dystrophica* leiden. In den Veröffentlichungen (40, 55, 37, 34, 18, 83, 76, 78, 61, 24, 28) wird zu insgesamt 60 Patienten eine Angabe über die Dauer der Krankheit und die Hodengröße gemacht. Diese Aussagen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Hodengröße		Zahl der Patienten	Dauer der Krankheit in Jahren
deutlich verkleinert	normal		
18	5	23	0- 5
14	3	17	6-10
5	3	8	11-15
2	0	2	16-20
10	0	10	über 20
49	11	60	

Tabelle 1: Hodengröße im Verlauf der Krankheit

Von 60 Patienten haben 49 (ca. 82 %) palpatorisch eine deutliche Hodenatrophie. Die Hodenatrophie tritt mit großer Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 15 Jahre des Krankheitsverlaufes auf. Der Grad der Atrophie ist jedoch nicht eng an die Dauer der Krankheit geknüpft, da einerseits die Mehrzahl der Patienten innerhalb der ersten 5 Jahre einen Hypogonadis-

mus zeigt, andererseits manche Patienten noch nach 10 bis 15 Jahren palpatorisch normale Hoden haben. Vereinzelt geht ein Hypogonadismus anderen Symptomen der Myotonia dystrophica um Jahre voraus (40, 61).

W.D. Drucker (37) unterscheidet drei Stadien der Hodenatrophie:

1. Störungen der Spermatogenese ohne Fibrose der Tubuli:

Die Tubuli sind immer von normaler Größe und Form. Leydig- und Sertolizellen haben sich noch nicht sichtbar verändert. Die Spermatogenese findet statt, jedoch fehlt die Reifung der Spermatozyten zu reifen Spermatozoen. Die Zellen desquamieren unreif in die Tubuli.

2. Unvollständige Fibrose der Tubuli:

Die Tunica propria ist fibrotisch, und die Tubuli sind verkleinert und teilweise obliteriert. Die Zahl der Mitosen ist gering. Sie enthalten degenerierte, eventuell vakuolisierte Sertolizellen. Die Leydigzellen sind entweder in der Zahl normal oder vermehrt, normalgroß oder auch hyperplastisch.

3. Vollständige Fibrose der Tubuli:

Die Tubuli sind obliteriert und hyalinisiert. Eine geringe mitotische Aktivität ist noch in den restlichen, nicht vollständig fibrotischen Tubuli zu finden. Die Leydigzellen ähneln denen bei 2.

Die Leydigzellen werden also im Verlauf der Hodenatrophie am wenigsten verändert (28, 34, 37, 61, 69, 83, 89, 94).

In Bezirken, wo die Tubuli geringe pathologische Veränderungen aufweisen, sieht man große Haufen von

wuchernden Leydigzellen, die morphologisch unauffällig erscheinen, während in den atrophischen Bezirken die Leydigzellen Degenerationserscheinungen aufweisen können. Ob die stellenweise Vermehrung der Leydigzellen absolut oder nur relativ zum degenerierten umgebenden Gewebe ist, geht aus der Literatur nicht hervor. Lediglich B. Roos (89) spricht von einer relativen Vermehrung der Leydigzellen.

In den seltenen Fällen, in denen auch die Leydigzellen zugrunde gehen, tritt kernreiches Bindegewebe an ihre Stelle (34, 76, 78, 83).

Die Hodenatrophie zeigt noch die Besonderheit, daß atrophische Bezirke im erkrankten Hoden sehr unregelmäßig verteilt sind, d.h. es kommen unveränderte, normal aussehende Hodenbereiche neben atrophischen vor.

B.I.2.b) Inkretorische Funktion

Das Aussehen der an Myotonia dystrophica Erkrankten weist wenig auf eine inkretorische Störung des Hodens hin. Im Allgemeinen sind die sekundären Geschlechtsmerkmale normal. Gelegentlich wird von einer Verminderung des Bartwuchses, manchmal von einer Abnahme der Körperbehaarung berichtet (23, 37, 69, 76, 78, 83, 89,), auch die Gynäkomastie tritt in vereinzelten Fällen auf (37, 55, 61, 67, 83). Glied und Prostata sind selten verkleinert (23, 55, 97), der äußere Habitus ist im allgemeinen nicht eunuchoid. Nur E. Klein (67) berichtet von einem eunuchoiden Patienten unter 113 Fällen. Die Patienten haben normale sekundäre Geschlechtsmerkmale, da die Myotonia dystrophica in den meisten Fällen erst nach der Pubertät auftritt

und da die sekundären Geschlechtsmerkmale nur geringe Mengen Androgene zu ihrer Erhaltung benötigen (50, 68).

B.I.2.b) α) Leydigzellfunktion im Vergleich zu Gonadotropinspiegel

An Laborwerten liegen bisher vor allem die der Gonadotropine und der 17 Ketosteroide vor. Von den insgesamt 111 Patienten aus der Literatur (Tabelle 11 und Lit. 40, 50, 94), zu denen Gonadotropinbestimmungen angegeben wurden, hatten 52 Patienten eine erhöhte Gonadotropinausscheidung, 15 Patienten hatten eine ungewöhnlich niedrige Gonadotropinausscheidung. Bei 41 Patienten wurde LH getrennt von FSH bestimmt (28, 50), wobei von 2 Patienten FSH normal, LH jedoch deutlich erhöht gefunden wurde (28). Dagegen fand Harper (50) durch Radioimmunoassay von 39 Fällen 14mal einen erhöhten LH-Serumspiegel. Der FSH-Spiegel war in 32 untersuchten Fällen immer erhöht.

Lit.	Gonadotropine	17 KS (mg/die)	Leydigzellen
83	96IU/die	↓ (2,8)	abnorm
34	100ME/die	↓ (4,7-6,5)	vollständig verschwunden
61	48-96ME/die	norm. (11,9)	normal
89	66 UME	↓ (4,8)	feintropfig verfettet, pigmenthaltig, im rechten Hoden z.T. verschwunden
28	FSH norm. LH ↑	↓ (5,3)	normal
	FSH norm. LH ↑	↓ (6,3)	normal
23	+96ME/die	↓ (1,2)	vollständig degeneriert
	+96ME/die	↓ (1,3)	vollständig degeneriert

Tab. 2: Erhöhte Gonadotropinwerte, 17 KS, Leydigzelldegeneration

Die Erhöhung der Gonadotropinwerte spricht für eine primäre Hodeninsuffizienz. Vergleicht man nun die Fälle, die hohe Gonadotropinwerte zeigen mit den histologischen Untersuchungen ihrer Hoden und der Ausscheidung von 17 Ketosteroiden, so stellt man fest (Tabelle 2), daß von 8 untersuchten Fällen nur einer (61) eine normale Ausscheidung von 17 KS hat (seine Gonadotropinausscheidung wurde als "Hoch normal" bezeichnet); alle anderen liegen deutlich unter der Norm. Von 8 histologisch untersuchten Fällen mit Erhöhung der Gonadotropine werden bei 3 Fällen die Leydigzellen als normal, bei 2 als abnormal und bei 3 weiteren Fällen als vollständig degeneriert geschildert. Die häufige Hodenatrophie bei Myotonia dystrophica hatte bei früheren Bestimmungen in relativ wenigen Fällen eine vermehrte Gonadotropinausscheidung zur Folge, da durch diese Gonadotropinbestimmungen hauptsächlich das luteotrope Hormon erfaßt wurde. Dieses Hormon wird nur dann vermehrt ausgeschieden, wenn die Funktion der Leydigzellen eingeschränkt ist. Die Leydigzellen degenerieren später als die Tubuli. Wie man aus Tab. 2 ersieht, haben die Patienten mit erhöhten Gonadotropinwerten meistens auch degenerierte Leydigzellen.

Lit.	Gonadotropine	17 KS	(mg/die)	Leydigzellen
34	-5 ME	norm.	(16,3)	keine Biopsie
	-5 ME	↓	(1,6)	keine Biopsie
76	3,0 ME	↓	(5,1)	normal
	-4 ME	norm.	(8,8)	normal
61	4-8 ME	norm.	(10,1)	normal

Tab. 3: Erniedrigte Gonadotropinwerte, 17 KS, Leydigzellen

Bei den Patienten mit vermindelter Gonadotropinausscheidung wurden keine veränderten Leydigzellen beobachtet, bzw., es lagen keine Hodenbiopsien vor. Die 17 KS waren zum großen Teil auch hier vermindert (siehe Tabelle 3).

B.I.2.b) β) Hormoninkretion

17 Ketosteroide:

Die Ausscheidung von 17 Ketosteroiden pro Tag von 112 Patienten ist in Abb. 1, 2, veranschaulicht. Von nur 5 Patienten wurde eine abnorme Erhöhung der 17 Ketosteroidausscheidung berichtet (94, siehe Abb. 2).

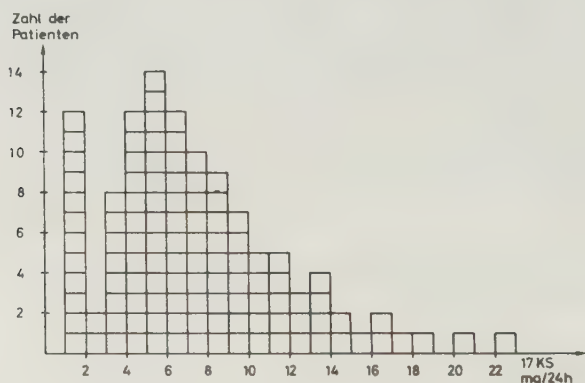


Abb. 1: 17 Ketosteroidausscheidung bei 112 Patienten

Lit. 18, 38, 94, 78, 84, 4, 61, 12, 89, 88, 34, 83, 11, 28, 23, 76, 55, 24, 68, 69).

Die untere Grenze der 17 Keteosteroidausscheidung von Männern schwankt zwischen 5 und 10 mg/die, je nach Alter des Patienten.

Von 112 Patienten liegen

58 unter ihrem Normwert,

49 im physiologischen Bereich (Abb. 2).

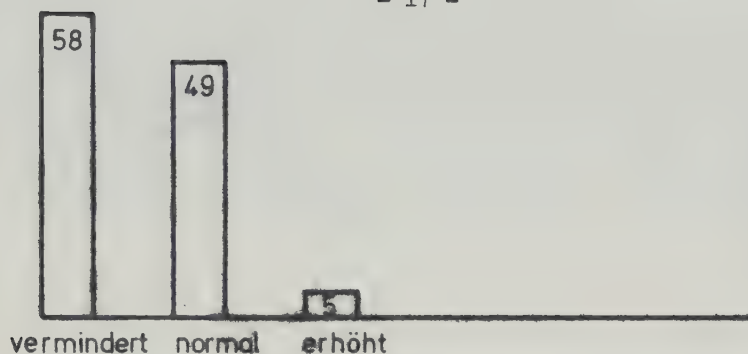


Abb. 2: 17KS-Ausscheidung von 112 Patienten.

Die pauschale Bestimmung der 17 Ketosteroidausscheidung läßt jedoch noch keinen sicheren Schluß auf eine gestörte Hodenfunktion zu, da nur 2/3 der 17 Ketosteroide aus dem Hoden stammen. Auch kann keine Beziehung zwischen der Höhe der 17 Ketosteroidausscheidung und dem Grad der Hodenatrophie herausgelesen werden. Die Werte der 17 Ketosteroidausscheidung liegen für die Mehrzahl der Fälle im unteren Normbereich, sie sind jedoch in vereinzelt, sehr fortgeschrittenen Fällen so niedrig, daß hier eine Hodeninsuffizienz bei gleichzeitiger Nebennierenrinden-Insuffizienz anzunehmen ist.

Androgene:

Plasmaspiegel von Testosteron bestimmte P. Harper (50) an 36 Patienten mit Myotonia dystrophica. Die durchschnittliche Plasmakonzentration (398 ± 151 ng/100 ml) lag deutlich unter der Plasmakonzentration von Gesunden (563 ± 128 ng/100 ml). Von 8 Patienten lag die Testosteron-Plasmakonzentration mehr als 2 Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert der Kontrollpersonen. Die verminderte Testosteroninkretion betraf vor al-

lem Patienten nach dem 30. und 40. Lebensjahr, hing jedoch nicht von dem Stadium der Muskeldystrophie ab. Clarke (28) stellt bei seinen beiden Fällen eine verminderte Androgenausscheidung trotz gleichzeitig erhöhter Ausscheidung von luteotropem Hormon (LH) fest (Tabelle 4).

Hormon	26 J.	53 J.	Norm
Androgene I.E./die	13,9 3,3	7,7 1,9	32-93
LH Ratten-E./die	24; 48	12; 24	12
17 KS mg/die	5,3	6,3	12-30
FSH Mäuse-E./die	+5, 10; -50, 100, 200	+5, 10; -50, 100, 200	+5, 10, 20; -50, 100, 200

Tab. 4: Hormonausscheidung im Urin in 2 Fällen (nach Clarke, 28)

Futterwett (40) untersuchte 5 Fälle und stellte bei 3 Patienten eine Verminderung der Testosteronausscheidung fest (siehe Tabelle 10). Einzelne Fraktionen der 17-Ketosteroide untersuchten Kuhn und Staudinger (68) bei 6 ihrer Patienten und verglichen sie mit Werten von Gesunden. Das Alter der Patienten lag zwischen 20 und 50 Jahren (Tabelle 5).

Teil- frak- tion	bei 6 Patienten mit Myotonia dystrophica			bei gleichaltrigen Gesunden		
	Tagesaus- scheidung	Mittel	Anteil an der Gesamt- fraktion	Tagesaus- scheidung	Mittel	Anteil an der Gesamt- fraktion
	mg/die	mg/die	%	mg/die	mg/die	%
An.	1,7-2,5	5,1	20,30	2,5-7,0	2,0	19-35
Ät.	0,5-1,7	2,3	10-20	2,0-3,0	1,1	6-18
D.	1,3-2,3	4,6	18-40	3,0-6,5	1,97	15-33
R.	0,8-3,0	3,5	10-30	1,5-5,0	2,1	11-44

Tab. 5: 17 Ketosteroidteilstfraktion (nach Kuhn, 68)

An. = Androsteron

Ät. = Ätiocholanolon

D. = Dehydroepiandrosteron

R. = Restfraktion (17 KS mit einer Sauerstoff-
funktion an C11)

Alle Androgene sind absolut vermindert. Eine prozentuale Verschiebung eines Hormonanteiles konnte nicht festgestellt werden. Androsteron und Ätiocholanolon sind in gleichem Maße vermindert. Auch die Frage, ob die Verminderung der Androgenausscheidung durch die Gonaden bedingt ist, kann nicht beantwortet werden, da sie auch durch eine NNR-Insuffizienz zustande kommen könnte.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen A. Kappas und Mit-

arbeiter (65). Sie untersuchten 2 Patienten. Die Tabellen 6 und 7 zeigen die Steroidausscheidungen der Patienten B-22 und S-30.

Oestrogene:

J. Marshall (76) bestimmte die Oestrogene bei 8 männlichen Patienten und stellte normale Werte fest.

B.I.2.b)g) Hormoninkretion nach Stimulation

Die Stimulation mit ACTH sowie mit HCG ergab bei beiden Patienten von A. Kappas (65) einen zu geringen Anstieg der Hormonproduktion. Aufgrund dieser Untersuchungen ist die Reaktionsfähigkeit des Hodens wie der NNR eingeschränkt (Tabelle 6, 7).

Hormonfraktion	Versuchs-Abschnitt					
	1	2	3	4	5	6
	K	ACTH	ACTH	ACTH	HCG	K
	mg/25 Std.					
Gesamt-C ₁₉ -11-oxysterioide	1,9	2,3	2,1	2,1	2,4	2,5
Gesamt-C ₁₉ -11-desoxysterioide	4,0	4,0	3,7	2,6	5,7	6,5
11-Ketoätiolanolone	0,6	0,8	0,7	0,8	0,8	0,8
11-Hydroxyätiolanolone	0,7	0,9	0,9	0,8	0,8	0,9
11-Hydroxyandrosterone	0,6	0,6	0,5	0,5	0,8	0,8
Ätiolanolone	1,6	1,8	1,6	1,2	2,5	2,9
Androsterone	2,4	2,2	2,1	1,4	3,0	3,6

Tab. 6: Steroidausscheidung des Patienten B-22

Abschnitt 1 entspricht einer 6-tägigen Kontrolle. Abschnitte 2, 3 und 4 entsprechen 3 aufeinanderfolgenden Tagen, an denen jeweils 100 mg ACTH auf 4 Dosen verteilt gegeben wurden.

Nach 15 Tagen Pause wurden über 9 Tage 10 000 E HCG täglich gegeben. An den letzten 3 Tagen wurde die Ausscheidung der Steroide gemessen (Abschnitt 5).

Abschnitt 6 entspricht einer Nachkontrolle. Zwischen Abschnitt 4 und 5 lagen bei Patient B-22 26 Tagen.

Hormonfraktion	Versuchs-Abschnitt			
	1 K	4 ACTH	5 HCG	6 K
	mg/24 Std.			
Gesamt-C ₁₉ -11-osysteroide	4,1	6,3	3,4	2,9
Gesamt-C ₁₉ -11-desoosysteroide	5,9	5,8	8,9	7,8
11-Ketoätiololone	1,4	1,8	1,4	1,0
11-Hydroxyätiololone	1,3	2,9	0,9	1,1
11-Hydroxyandrosterone	1,4	1,6	1,1	0,8
Ätiololone	2,9	3,2	4,2	3,5
Androsterone	3,0	2,6	4,7	4,3

Tab. 7: Steroidausscheidung des Patienten S-30

Versuchserklärung ist unter Tabelle 6 wiedergegeben. Bei Patient S-30 betrug der Abstand zwischen Abschnitt 4 und 5 18 Tage.

Holland und Mitarbeiter (55) erreichten mit HCG bei 1

Patienten einen deutlichen Anstieg der 17 Ketosteroidausscheidung (Tabelle 8).

Tag	Units A.P.L. i.v. über 8 Stunden	17 KS-Ausscheidung mg/die
1.	5 000	5
2.	5 000	10
3.	-----	18,2
4.	-----	14

Tab. 8: 17 Ketosteroidausscheidung nach HCG-Belastung (Holland, 55).

J. Decourt (34) gab in 4 Fällen HCG und zwar i.m. 10 000 U/die an 3 Folgetagen. Bei normalen erwachsenen Männern ergibt sich unter diesen Bedingungen eine Erhöhung der 17 KS um 50 bis 100 % des Ausgangswertes. Die phenolischen Steroide steigen von 10 γ oder 15 γ auf mehr als 30 γ an.

Nr. d. Pat.	Dauer der Krankheit (Jahre)	17 KS (mg/die)		phenolische Steroide	
		vor HCG	nach HCG	vor HCG	nach HCG
III	9	12	16	10	20
VI	7	6,5	6,5	20	25
VIII	3	6,4	11,7	20	25
IX	1	16,3	21	20	25

Tab. 9: Reaktion der 17 Ketosteroide und der phenolischen Steroide nach HCG-Belastung (Decourt, 34)

2 der Patienten hatten vor dem Versuch eine verminderte 17 KS-Ausscheidung; einer (VI) reagierte nicht auf HCG-Gabe, weder die 17 KS noch die phenolischen Steroide wurden vermehrt ausgeschieden, der andere (VIII) zeigte eine leichte Erhöhung der 17 KS-Ausscheidung. Die beiden Patienten mit normaler 17 KS-Ausscheidung vor dem Versuch hatten einen normalen Anstieg der 17 KS, aber keine deutliche Reaktion der phenolischen Steroide.

Futterwett (40) testete 4 Patienten mit myotonischer Dystrophie und stellte fest (Tabelle 10), daß nur einer (Patient 1) nach einer 3-tägigen Gabe von 2,0 mg Dexamethasone (Test 1) beziehungsweise von 5 000 IU HCG in Kombination mit 2,0 mg Dexamethasone (Test 2) einen normalen Anstieg der Testosteron- und Epitestosteronausscheidung im Urin zeigte. Er war 17 Jahre alt. Ein anderer hatte eine verzögerte und geringe Zunahme der Ausscheidung, während die übrigen 2 Patienten keinen Anstieg dieser Metaboliten im Urin aufwiesen.

Pat.	Alter (Jahre)	GTT. (ME)	Testosteron und Epitestosteron glucuronide								
			Basal			Test 1		Test 2			K
			T	E	G	T	E	T	E	G	
1	17	20	58	19		124	69	307	86		316 90
2	27	100			72					62	
3	34	100	26	14		27	10	18	11		
4	35	50	34	13		--	--	---	--	--	---
5	52	100			17					14	27

Tab. 10: Androgenausscheidung (ug/24 h) nach Dexamethason und Dexamethason mit HCG (40)

- Gtt. = Gonadotropintiter im Urin (ME).
G = gemeinsame Bestimmung der T- und E-Glucuronide (ME).
T = Testosterongucuronide
E = Epitestosteronglucuronide
K = Kontrolle, 3 Tage nach Absetzen der Mittel

B.I.2.b) 6) Enzyme der Leydigzellen

Enzymatische Studien an Hodengewebe von 2 Brüdern (48) zeigten, daß die Hoden von Patienten mit Myotonia dystrophica Testosteron vor allem aus Dehydroepiandrosteron synthetisieren, während in normalen Hoden vor allem Androstendion mit Hilfe der 17β -Reduktase in Testosteron umgewandelt wird. Die Produktion von Testosteron aus Dehydroepiandrosteron entspricht einem Mangel an 17β -Reduktase und einem Rückschritt zur Produktionsweise des fetalen Hodens vor der 12. Schwangerschaftswoche.

Tab. 11: Gonadotropin- und 17 Ketosteroidausscheidung im Vergleich zu histologischen Befunden des Hodens und Dauer der Krankheit

Pat. Nr.	Gonadotropine	17 KS mg/die	Hoden palpatorisch	Hoden histologisch Leydigzellen	Tubuli	Alter d. Pat.	Dauer d. Krankh.	Lit.
1	5-25ME/die	9,5	beide Hoden bohnen groß	-	Tubuli z.T. sklerotisch totale Azoospermie	22	1?	Boudin
2	+96 -192ME/die	0,4- 1,3	sehr klein, weich	degeneriert	Tubuli atrophiert, keine Spermatogenese	45	18	Caughey
3	+96 -192ME/die	1,2	klein, weich	degeneriert	Tubuli atrophiert, keine Sper- matogenese	28	15	Caughey
4	+96 -192ME/die	3,1	verkleinert	-	Aspermatoge- nese	33	20	Caughey
5	+32ME/die	8,4- 9,6	leicht verkleinert	normal	Tubuli hya- linisiert	31	3	Caughey
6	+32- 64ME/die	6,3- 10,5	verkleinert	gehäuft	Tubuli z.T. hyalinisiert	44	10	Caughey
7	+96	3,3- 4,5	-	-	-	13	3	Caughey
8	+96 -160ME/die	3,5- 4,1	verkleinert	adenomatös gehäuft	Tubuli größ- tentails hyalinisiert, keine Sper- mien	40	1	Caughey

9	-32ME/die	5,1- 5,3	verkleinert	-	-	31	?	Caughey
10	FSH: normal ICSH: 24-48 RE/die	5,3	1x1x1,3 cm ³ beidseits weich	gehäuft	Tubuli atrophiert	10	?	Clarke
11	FSH: normal ICSH: 12-24 RE/die	6,3	1,2x1,2x1,5 cm ³ beidseits weich	gehäuft	Tubuli atrophiert	26	?	Clarke
12	5-ME/die	1,6	sehr atrophisch	-	-	49	32	Decourt
13	5+ 50-ME/die	5,~	atrophiert	-	-	48	12	Decourt
14	25+ 50-ME/die	11,2	atrophiert	normal	Tubuli z.T. hyalinisiert, Spermatogenese gestört	31	9	Decourt
15	5+ 50-ME/die	7	atrophiert	-	-	28	8	Decourt
16	5+ 50-ME/die	5	sehr atrophiert	-	-	41	7	Decourt
17	100+ME/die	4,7- 6,5	sehr atrophiert	keine Zel- len vorhan- den	Tubuli z.T. hyalinisiert	32	7	Decourt
18	25+ 50-ME/die	6,6	sehr atrophisch	-	-	43	6	Decourt

19	=5ME/die	6,4	atrophisch	-	-	47	3	Decourt
20	=5ME/die	16,3	normal	-	-	38	1	Decourt
21	5-ME/die	4,2	normal	-	Tubuli normal, Spermatogenese normal	37	2	Decourt
22	+10 -50ME/die	4,8	klein, weich	normal	Tubuli normal, Reifung der Spermien gestört	63	23	Drucker
23	-5ME/die	-	normal	normal	Tubuli normal, Reifung der Spermien gestört	41	5	Drucker
24	+5 -50ME/die	6,0	klein, weich	normal, diffus vermehrt	Tubuli, verklei- nert, Mitosen gestört	29	5	Drucker
25	+10 -40ME/die	-	klein, weich	gehäuft	Tubuli mäßig fibrotisch, Sertolizellen degeneriert	28	10	Drucker
26	+10 -50ME/die	-	klein, weich	hyperpla- siert	Tubuli fibrotisch	26	16	Drucker
27	+10 -40ME/die	4,5 5,6	klein, weich	gehäuft	Tubuli mäßig fibrotisch	47	2	Drucker
28	+10 -40ME/die	-	klein, weich	vermehrt	Tubuli größten- teils sklero- tisch, nur in einzelnen Tubuli normale Sperma- togenese	32	10	Drucker
29	+10 -50ME/die	-	sehr klein, weich	gehäuft	Tubuli völlig hyalinisiert, Sertolizellen degeneriert	40	22	Drucker

30	nicht nachweis- bar	1,9	klein, weich	-	-	30	1	Drucker
31	+80/ME/die	-	klein	-	-	51	2	Drucker
32	+5 -10ME/die	-	klein, weich	-	-	33	10	Drucker
33	45ME/die	9,5	verkleinert 2x2 cm	-	-			Holland
34	48-96 ME/die	11,9	verkleinert	normal	Tubuli atrophisch	38	10	Jacobsen
35	4-8ME/die	10,1	verkleinert, weich	-	-	31	1	Jacobsen
36	24-48 ME/die	8,3	verkleinert	-	Tubuli degene- riert, atro- phiert	32	6	Jacobsen
37	12-24 ME/die	11,3	normal	-	-	29	3	Jacobsen
38	30ME/die	8,3	verkleinert	-	-	20	?	Kuhn
39	13ME/die	7,2	normal	=	Oligozoospermie 1. Grades	50	?	Kuhn
40	3 HMG U/die	5,1	verkleinert	normal	Tubuli hyalinisiert	34	15	Marshall
41	4 HMGU/die	8,8	normal	normal	Tubuli hyalinisiert	41	15	Marshall
42	7 HMG U/die		verkleinert	normal	Tubuli hyalinisiert	45	10?	Marshall
43	6,6 HMG U/ die		normal	normal	normal	41	13	Marshall
44	9 HMG U/die	8,1	normal	normal	normal	26		Marshall

45	13,2ME/die	15,8 12,8	kleinpfau- mengroß	mäßig proli- feriert	Tubuli z.T. atrophisch Azoospermie	26	1	Mertens
46	26,4ME/die	10,3 11,9	re:haselnußgroß li:walnußgroß	wuchernd z.T. in Zerfall begriffen	Tubuli sehr atrophisch, z.T. normal, Azoospermie	49	5	Mertens
47	26,4ME/die	3,05 3,27	re:haselnußgroß li:taubeneigroß weich	herdförmig wuchernd	alle Tubuli atrophisiert, z.T. obliteriert, Azoospermie	37	10	Mertens
48	6,6ME/die	11,6 14,1	beide Hoden wal- nußgroß, weich	vermehrte	alle Tubuli atrophisiert, z.T. obliteriert	36	8	Mertens
49	96 IU/die	2,8	verkleinert	z.T. wenig entwickelt	hyalinisierte Tubuli, Aspermatogenese	56	36	Nadler
50	14-24 IU/die	3,5	verkleinert	normal	hyalinisierte Tubuli, Aspermatogenese	48	1	Nadler
51	66UME/die	4,8	1x1x0,5 cm ³ 2,5x2,5x1,5 cm ³	geringe rela- tive Vermeh- rung, pigmen- tiert, fett	Tubuli oblite- riert, hyalini- siert	39	?	Roos

B.I.3.Nebennierenrinde (NNR)

B.I.3.a)Histologie:

In der Zusammenstellung der pathologisch-anatomischen Befunde (38,69,78) zeigen die Nebennierenrinden häufig degenerative Veränderungen. Von 24 histologischen Untersuchungspräparaten wurden nur 7 als normal bezeichnet. Häufig ist eine Störung der Struktur und der Lipoidverteilung, wobei die Zonen der NNR in verschiedenem Ausmaß betroffen sein können. Eine bevorzugte Degeneration einer bestimmten Zone ist nicht erkennbar.

B.I.3.b)Inkretorische Funktion:

B.I.3.b)α)Klinische Befunde:

Die bisher veröffentlichten histologischen Befunde der NNR (38,69,78) deuten darauf hin, daß die NNR im Krankheitsverlauf der Myotonia dystrophica ebenfalls in Mitleidenschaft gezogen ist.

Lit.	Zahl der Patienten	Blutdruck		
		normal	erniedrigt	erhöht
78	6	2	4	-
94	31	23	6	2
69	23	18	5	-
23	3	1	1	1
99	17	8	9	-
Summe	80	52	25	3

Tabelle 12: Blutdruckveränderungen bei Patienten mit Myotonia dystrophica.

Klinische Beobachtungen lassen jedoch fast nie auf eine schwere NNR-Insuffizienz schließen. Der Blutdruck dieser Patienten ist häufig er-

niedrigt, selten erhöht. Ca 30% der Patienten haben einen -allerdings nie gravierend- erniedrigten Blutdruck. Ob dies mit einer gestörten NNR-Funktion zusammenhängt ist fraglich.

Lit.	Fälle	Natrium		
		normal	erniedrigt	erhöht
78	6	3	-	3
94	23	6	2	15
76	11	7	-	4
69	22	16	-	6
38	11	11	-	-
84	6	6	-	-
24	8	5	-	3
99	17	17	-	-
23	5	5	-	-
Summe	109	76	2	31

Lit.	Fälle	Kalium		
		normal	erniedrigt	erhöht
94	21	9	-	12
18	2	1	-	1
76	10	6	-	4
69	22	13	-	9
24	8	5	-	3
84	6	6	-	-
23	3	3	-	-
99	17	17	-	-
78	3	3	-	-
Summe	92	63	-	29

Tabelle 13: Natrium- und Kaliumbestimmung im Serum bei Patienten mit Myotonia dystrophica

Die Elektrolytbestimmung zeigt ebenfalls nur widersprüchliche Ergebnisse, die keine eindeu-

tigen Schlüsse zulassen. Von vielen Autoren werden sie nicht erwähnt, oder als normal bezeichnet. Der Serumnatriumspiegel ist 28% der Fälle erhöht, oder an der oberen Grenze der Norm. Erniedrigte Na^+ -Werte sind selten (2 Patienten von 109). Ähnlich verhält es sich mit den K^+ -Werten. 31% der Werte sind erhöht oder an der oberen Grenze des Physiologischen. Erniedrigt ist kein Wert, auch liegen die als normal bezeichneten K^+ -Spiegel nicht im unteren Drittel der physiologischen Schwankungsbreite. Die K^+ -Spiegel würden eine Störung der NNR-Funktion durchaus wahrscheinlicher erscheinen lassen, jedoch sind die gleichzeitig erhöhten Na^+ -Spiegel durch eine NNR-Störung nicht erklärbar, und insofern bleibt die Bedeutung dieser Befunde fraglich.

Lit.	Zahl der Patienten	Abfall der Eosinophilen		
		erhöht	erniedrigt	normal
78	6	-	1	5
94	12	-	2	10
61	6	-	1?	5
88	7	-	1?	6
69	8	-	-	8
89	1	-	-	1
Summe	40	-	3(+2)	35

Tabelle 14: Thorntest an 40 Patienten

Der Thorntest und der Robinson-Power-Kepler-Test wurden häufig durchgeführt, um die Nebennierenrindenfunktion zu prüfen. Der Abfall der Eosinophilen war von 40 Patienten 35 mal normal, fünfmal war er vermindert.

Lit.	Zahl der Patienten	Wasserausscheidung		
		normal	↑	↓
94	16	6	-	10
78	6	5	-	1
83	3	2	-	1
76	9	9	-	-
69	6	6	-	-
24	3	-	-	3
Summe	43	28	-	15

Tabelle 15: Kepler-Robinson-Power-Test (K.R.P.)
an 43 Patienten

Der Wasserausscheidungstest (K.R.P.) zeigte sich wesentlich häufiger abnorm. 15 Patienten von 43 hatten eine verzögerte Wasserausscheidung. Hinzu kommt, daß einige Autoren (69,78) eine verzögerte Wasserausscheidung angeben trotz eines negativen Kepler-Robinson-Power-Tests. Der Wasserversuch nach Voßhardt ergab bei allen 6 Patienten von Mertens (78) eine verzögerte Diurese, obwohl der Kepler-Robinson-Power-Test bei 5 Patienten negativ war. Die 4-Stundenausscheidung nach einem Wasserstoß von 1 l betrug stets nur 40 - 60% der Einfuhr. Bei 3 Patienten setzte die Hauptausscheidung 3-5 Stunden verspätet ein.

B.I.3.b)β)Hormoninkretion:

Wie aus Tabelle 16 ersichtlich ist, werden die 17-Hydroxycorticosteroide von 85% der Patienten in normaler Menge ausgeschieden. Von 10 Patienten (94) wurden die freien und die konjugierten 17-Hydroxycorticosteroide gleichzeitig gemessen. Fünf Patienten schieden die freien und fünf die konjugierten, aber nur ein Patient beide Fraktionen vermindert aus.

Die Aldosteronausscheidung ist bei fünf von 19 Patienten deutlich herabgesetzt.

Die Gesamtcorticoide sind bei fünf von 12 Patienten erniedrigt, während die Corticoide (Heard und Sobel) von 16 Patienten dreimal erhöht, aber auch dreimal vermindert ausgeschieden werden.

Die Cortisolclearance (an 12 Patienten gemessen, Literatur 25) und die Cortisolhalbwertszeit (an zwei Patienten gemessen, Literatur 38) wurden normal gefunden.

gemessener Parameter	Fälle	Hormonausscheidung			Lit.
		normal	↓	↑	
Corticoide (Heard-Sobel)	16	10	3	3	78,94
Gesamt-corticoide	12	7	5	-	69
konjugierte 17 OHCS	52	42	8	2	12,34, 24,38, 55,61, 76,94
freie 17 OHCS	10	3	5	2	94
Aldosteron	19	14	5	-	24,69, 94
17 KS	144	76	61	7	siehe Hoden, NNR
17 Ketogene Steroide	22	21	1	-	25,38

Tabelle 16: Ausscheidung der Nebennierenrindenhormone

Von 22 Patienten scheidet nur einer die 17-Ketogenen Steroide vermindert aus.

Die 17-Ketosteroideausscheidung ist in etwa 30% der Fälle (Männer und Frauen) deutlich vermindert, wobei der Rest der Patienten im unteren Normbereich liegt. (Abb. 1; Kapitel Hoden).

Auch bei Frauen werden die 17-Ketosteroide häufig vermindert ausgeschieden. Von 30 Angaben hierzu werden 11 Werte als vermindert, 15 als normal (Abb.2) und zwei (nicht in Abb. 3) als erhöht bezeichnet.

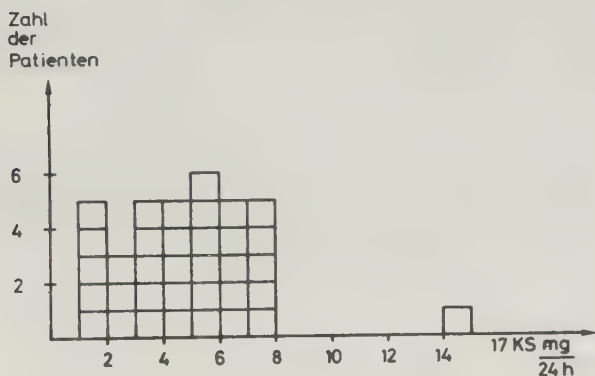


Abb. 3: 17-Ketosteroideausscheidung bei Frauen
(Lit. 23, 24, 34, 38, 12, 18, 69, 83,
94, 96, 100, 56, 78)

B.I.3.b) γ) Hormoninkretion nach Stimulation

Stimulation durch adrenocorticotropes Hormon (ACTH):

Die Ergebnisse der NNR-Funktionsprüfung unter ACTH-Gabe sind in Tabelle 17 zusammengefaßt.

Die 17-Hydroxycorticoidspiegel im Plasma vor und nach ACTH-Stimulation wurden an insgesamt 22 Patienten gemessen. Nur ein Patient zeigte einen zu geringen Anstieg der 17 Hydroxycorticosteroide. Die 17-Hydroxycorticosteroidausscheidung vor und nach ACTH-Gabe bestimmte man bei 35 Patienten. Bei vier Patienten war vor der Stimulation mit ACTH die Ausscheidung vermindert. Nach ACTH-Gabe konnte man bei 7 Patienten einen zu geringen Anstieg, bei einem Patienten einen erhöhten Anstieg der 17-Hydroxycorticosteroidausscheidung messen.

Eine wesentlich deutlichere Verminderung wurde an 11 Patienten bei der Messung der Gesamtcorticoidausscheidung festgestellt. Etwa die Hälfte der Patienten schied vor und nach ACTH-Gabe vermindert aus. Bei drei Patienten stieg der verminderte Ausgangswert nach Stimulation auf Normalwerte an, während vier Patienten mit normalen Ausgangswerten dann zu gering ausschieden. Zwei Patienten zeigten vor und nach ACTH-Gabe verminderte Werte.

Die deutlichste Verminderung ergibt sich offensichtlich bei der Produktion von Androgenen in der NNR. Von 40 Patienten hatten vor ACTH-Gabe 11 eine verminderte 17Ketosteroid-Ausscheidung, nach ACTH schieden sogar 27 von 40 Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen zu wenig 17-Ketosteroide aus.

Gemessener Parameter	Fälle	vor ACTH			Anstieg nach ACTH			Bedingungen	Lit.
		norm.	↑	↓	norm.	↑	↓		
17 OHCS	11	11	-	-	11	-	-		38
im Plasma	11	11	-	-	10	-	1		25
17 OHCS	6	6			4		2	3x1mg ACTH pro Tag	84
im Urin	2	-	-	2	2	-	-	20mg ACTH in 8h	61
	1	-	-	1	1	-	-	ACTH-Gabe an 2 folgenden Tagen	55
	6	6	-	-	6	-	-	25 I.E. ACTH in 8h	34
	8	7	-	1	4	1	3	25 I.E. ACTH in 8h	24
	12	12	-	-	10	-	2	75 I.E. ACTH in 8h	12
Gesamtcorticoide (Urin)	6	4	-	2	-	-	6	25 I.E. ACTH in 8h	69
	5	2	-	3	5	-	-		
17 Keto-sterioide (Urin)	4	1	-	3	-	-	4	25 I.E. ACTH in 8h	69
	6	3	-	3	6	-	-	ACTH-Gabe an 2 folgenden Tagen	55
	1	1	-	-	1	-	-		
	5	5	-	-	5	-	-	25 I.E. ACTH in 8h	34
	1	-	-	1	-	-	1		
	4	-	-	4	-	-	4	25 I.E. ACTH in 8h	24
	4	4	-	-	-	-	4		
	2	2	-	-	-	-	2	siene Hoden Tab.6 und 7	65
	12	12	-	-	-	-	12	75 I.E. ACTH in 8h	12
	1	1			1			25 I.E. ACTH	96

Tabelle 17: Die Nebennierenrindenfunktion vor und nach Stimulation mit ACTH.

Stimulation durch Metopirone:

Lit.	Fälle	Anstieg der Ausscheidung von 17OHCs und 17KS
34	2	17KS: gering Stimulation nur 17OHCs: sehr deutlich mit Metopirone
24	8	17KS: nach Metopirone in 2 von 8 Fäl- len stärker als nach ACTH 17OHCs: nach Metopirone in 6 von 8 Fäl- len stärker als nach ACTH
12	12	17KS: nach Metopirone deutlicher An- stieg bei 10 Patienten, nach ACTH bei keinem. 17OHCs: 1 Patient: kein Anstieg nach ACTH 1 Patient: kein Anstieg nach Metopirone 1 Patient: kein Anstieg nach ACTH und Metopirone
84	6	17OHCs: Patient Nr.1 verminderte Reak- tion nach Metopirone Patient Nr.5 und Nr.6 vermin- derte Reaktion nach ACTH

Tabelle 18: Reaktion auf Metopirone im Vergleich zur Stimulation mit ACTH.

Die Reaktion auf Metopirone ist in vielen Fällen stärker als nach Stimulation mit ACTH. Eine relativ stärkere Wirkung kann sowohl auf die 17-Ketosteroid- als auch auf die 17-Hydroxycorticosteroidsynthese ausgeübt werden (Tabelle 18).

Stimulation durch Corticotropin-Releasing-Factor:

An fünf Patienten wurde die NNR durch Gabe von Corticotropin-Releasing-Factor stimuliert (12).

Die 17-Hydroxycorticosteroidsekretion konnte bei allen Patienten deutlich gesteigert werden, insbesondere auch bei den beiden Patienten, deren NNR durch Metopirone nicht zu einer Steigerung der Sekretion stimuliert werden konnte.

B.I.4. Ovar

B.I.4.a) Histologie:

Die histologischen Veränderungen der Ovarien im Verlauf der Myotonia dystrophica bei Frauen sind bisher kaum untersucht.

Lit.	Alter der Patientin (Jahre)	Histologie des Ovars
78	34	1 kleine Cyste, sonst unauffällig
100	24	4 cm Cyste im linken Ovar 1 cm Cyste im rechten Ovar
38	53	1 orangengroße Cyste
	67	Ovar o.B.
34	56	in beiden Ovarien große Cysten
56	24	Biopsie o.B.
25	?	Biopsie o.B.
67		6 Patientinnen ovariectomiert wegen Ovarialcysten
69	25	Cysten und Endometrioseherde in beiden Ovarien

Tabelle 19: Histologische Untersuchungen der Ovarien von Patientinnen mit Myotonia dystrophica.

Die wenigen Veröffentlichungen (Tabelle 19), die dazu Stellung nehmen, berichten sehr häufig von Ovarialcysten. D. Klein (67) hatte in seinem Krankengut von 103 Frauen 6 Patientinnen, die wegen Ovarialcysten ovariectomiert wurden. Wie hoch der Prozentsatz der Frauen mit Follikelpersistenz ist, und in welchem Stadium der Erkrankung diese auftritt, ist mit dem vorliegenden Material noch nicht abzuschätzen. Bei Frauen, die nicht

an Myotonia dystrophica erkrankt sind, findet man in 1,4 % von unausgewählten gynäkologischen Operationen polycystische Ovarien. Weibliche Autopsien zeigen sogar in 3,5% der Fälle polycystische Ovarien (98).

B.I.4.b) Inkretorische Funktion

Auch bei Frauen sind Störungen der Keimdrüsensfunktion im Verlauf der Myotonia dystrophica häufig. Abgesehen von den wenigen Veröffentlichungen zur Histologie der Ovarien weisen vor allem die häufig unregelmäßigen Perioden, und der hohe Prozentsatz der unfruchtbaren Frauen darauf hin.

B.I.4.b) α Klinische Befunde

Menstruation:

Von 43 Frauen (18,34,69,76,78,83,88,94,96,100) hatten 22 Frauen Störungen der Periode. Meistens werden verlängerte Intervalle und schwache Regelblutungen angegeben (69), aber auch starke, schmerzhaft Blutungen kommen vor (69,88,96). Fünf Patientinnen hatten eine Amenorrhoe (83,88,34), eine davon hatte eine primäre Amenorrhoe. Der Uterus dieser Patientin war nicht tastbar, die Brüste waren unterentwickelt.

Thomassen (zitiert nach Stanbury,99) fand unregelmäßige Perioden bei 64% seiner untersuchten Patientinnen.

Fruchtbarkeit:

Von 51 Frauen (18,23,24,32,34,38,55,42,56,61,69,76,78,83,88,95) bekamen 28 Kinder. Von den restlichen Frauen hatten 15 entweder nur Totgeburten oder sie wurden als unfruchtbar bezeichnet. Zu 8 Frauen wird in dieser Frage nicht Stellung genommen. Auch bereits geborene Kinder sind kein Beweis da-

für, daß eine Frau trotz ihrer Erkrankung an Myotonia dystrophica fruchtbar ist. Eine Patientin von Kuhn (69) bekam in der Ehe trotz Kinderwunsch kein Kind mehr, obwohl sie vor der Ehe bereits ein Kind geboren hatte.

D. Klein (67) untersuchte die Fruchtbarkeit beider Geschlechter an 251 Fällen. Von den verheirateten Patienten (53% von 251) hatten 36% keine Kinder. Es blieben insbesondere diejenigen Ehen kinderlos, in denen die Frau an Myotonia dystrophica erkrankte. In der Normalbevölkerung sind etwa 15% der Ehen kinderlos (64,70).

Schwangerschaften während einer manifesten Myotonia dystrophica sind äußerst selten beschrieben. In den beiden Fällen von Hopkins (56) traten die ersten Symptome der Myotonia dystrophica während einer Schwangerschaft auf. Mit deren Fortschritt trat auch das Krankheitsbild mehr und mehr hervor. Auch die Fälle von Davis (32), Sciarra (96) und Gardy (42) lassen den Schluß zu, daß sich das Krankheitsbild während der Schwangerschaft verschlechtert.

Sekundäre Geschlechtsmerkmale

Die sekundären Geschlechtsmerkmale werden in den meisten Fällen als normal bezeichnet oder nicht erwähnt. Gelegentlich wird von Fettsucht, verkleinerten Mammae und vermindertem Haarwuchs berichtet (78,83).

B.I.4.b) β) Hormoninkretion

Gonadotropine

Die Messung der Gonadotropinausscheidung zeigt in 3 von 22 Fällen eine verminderte Ausscheidung (18,23,24,34,38,69,76,78,83,94).

Östrogene

Östrogenbestimmungen an 11 Frauen ergaben bei 4

Patientinnen verminderte Werte. Thomasen (104) stellte bei 3 Patientinnen mit Hypomenorrhoe eine verminderte Östrogenausscheidung fest, während Marshall (76), Kuhn (69), Boudin (18) bei insgesamt 7 Patientinnen normale Östrogenausscheidungen feststellten.

Hormon		Basalaus- scheidung	nach HCG (5000 I.E.x3) +Dexamethason
17KS	mg/die	2	-
Androst. + Etioch.	mg /die	0,1	0,1
Östriol	µg /die	-	6
Östrone+ Östradiol	µg /die	-	3
Prednandiol	mg /die	-	Spuren
Pregnantriol	mg /die	-	Spuren
17OHCS	mg/die	1,5	0,5

Tabelle 20: Hormonausscheidung vor und nach Stimulation mit HCG bei einer Patientin mit Myotonia dystrophica.

Eine Patientin von Decourt (34) hatte mit 9 Jahren die Menarche; die Menstruation blieb immer unregelmäßig. Nachdem sie mit 24 Jahren geheiratet hatte, ging zweimal die Frucht ab, und einmal wurde sie im 7.Schwangerschaftsmonat von einem toten Kind entbunden. Nachdem die Periode ein Jahr lang ausgeblieben war, zeigte die Untersuchung einen deutlichen Mangel an Östrogenen und Pregnandiol, obwohl die Gonadotropine normal ausgeschieden wurden (5 - 25 ME).

Auch nach Stimulation mit HCG in Kombination mit Dexamethason war die Ausscheidung von Östrogenen und Pregnandiol unter der Norm (Tabelle 20).

B.I.5.

Schilddrüse

Von den in Literatur (10,18,23,24,28,34,37,61,69,76,78,83,87,88,89,94,100) aufgeführten 148 Patienten hatten 33 eine Struma diffusa, fünf Patienten hatten knotige Strumen. Eine Patientin litt an einem Adenocarcinom der Schilddrüse (100), zwei andere (100,87) an einem hochgradigen Myxödem mit völlig atrophisierten Schilddrüsen. Diese drei Patientinnen gelten möglicherweise nicht als repräsentativ für Kranke mit Myotonia dystrophica, da es sich um ein zufälliges Zusammentreffen dieser Krankheiten handeln könnte. Von 148 Patienten haben also 28% Schilddrüsen, die in irgendeiner Weise verändert sind. Aus dem Krankengut von D. Klein (67) geht hervor, daß zwei Patienten von 251 an einem Schilddrüsenkarzinom gestorben sind. Die Angaben von Schilddrüsenveränderungen bei Myotonia dystrophica schwanken sehr je nach Landstrich, aus dem die Patienten kommen. In der Schweiz haben von den 251 Patienten von D. Klein 50% knotige oder diffuse Kröpfe, während Thomassen (104) nur 14% Kropfträger unter seinen Patienten in Dänemark angibt.

B.I.5.a) Histologie

Von den knotigen Strumen wird kein histologisches Bild beschrieben. Die vergrößerten Schilddrüsen sind in den meisten Fällen Kolloidstrumen (9,10,78,89) mit angestautem Kolloid und flachen Epithelien. In den von Mertens (78) zusammengestellten pathologisch-anatomischen Befunden weisen von 17 untersuchten Fällen 7 ein derartiges Bild auf. Bei zwei Fällen kommt vermehrtes Stroma hinzu, der Rest der Fälle zeigte eine normale oder eine aus verschiedenen Gründen (Alter, Hypophyseninsuffizienz nach tuberkulöser

Zerstörung des HVL) atrophisierte Schilddrüse.
B. Roos (89) beschreibt 1957 einen Fall mit Struma
diffusa, der allerdings aus einem Kropfgebiet
stammte.

B.I.5.c) Inkretorische Funktion

Endokrine Störungen könnte man bei Myotonia dys-
trophica aufgrund der vielen Strumen vermuten. Al-
lerdings ist nicht nachprüfbar, wieviele dieser
Patienten aus einem Kropfgebiet stammen. Genauere
Untersuchungen: J¹³¹ Aufnahme, PBJ-, Serumcholes-
terin- und Grundumsatzbestimmungen wurden häufig
durchgeführt und sind in Tabelle 21 wiedergegeben.

Jodkonzentration in der Schilddrüse:

Betrachtet man die Jodkonzentrationsfähigkeit der
Schilddrüse, so stellt man fest, daß von 125 Pa-
tienten 9 Patienten eine verringerte Speicherung
der Schilddrüse hatten. Unter diesen 9 Patienten
sind zwei Fälle mit Myxödem (100,87). Die restli-
chen 7 Patienten hatten keine klinischen Zeichen
von Myxödem. Insgesamt kann man nur selten eine
verminderte Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse fest-
stellen.

Ähnlich verhält es sich mit den 9 Patienten, die
eine erhöhte Speicherung in der Schilddrüse ha-
ben. Von diesen 9 Patienten stammen bereits 8 von
einem Untersucher, während alle übrigen Untersu-
cher insgesamt nur noch einen Patienten mit erhöh-
ter J¹³¹-Aufnahme feststellten.

2 Patienten mit verminderter J¹³¹-Aufnahme hatten
einen besonders erniedrigten Grundumsatz (GU=-45).

Lit.	P.	J^{131} Aufnahme			P.	FBJ			P.	Serumcholesterin		P.	G.U.		
		↑	n	↓		↑	n	↓		↑	n		↑	n	↓
33	5	-	5	-	-	-	-	-	8	5	3	8	-	2	6
94	12	8	4	-	-	-	-	-	18	2	16	29	1	18	10
78	6	-	6	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-	4	2
76	11	-	9	2	-	-	-	-	11	1	10	6	-	3	3
83	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1	2	3	-	-	3
18	2	-	2	-	-	-	-	-	3	1	2	3	-	-	3
69	14	-	14	-	-	-	-	-	7	-	7	14	5	7	2
69	8	-	8	-	6	-	6	-	8	-	8	8	-	-	8
100	2	-	1	1	2	-	1	1	1	1	-	2	-	-	2
10	6	-	6	-	6	-	6	-	-	-	-	-	-	-	-
28	2	-	1	1	2	1	1	-	2	-	2	2	-	-	2
88	17	1	14	2	17	-	16	1	-	-	-	-	-	-	-
38	13	-	13	-	11	-	11	-	14	1	13	15	1	3	11
109	-	-	-	-	-	-	-	-	9	3	6	-	-	-	-
55	1	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1
87	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-
23	-	-	-	-	-	-	-	-	7	2	5	7	3	-	4
24	9	-	9	-	9	-	9	-	9	-	9	9	-	1	8
12	12	-	11	1	12	-	12	-	-	-	-	14	3	3	8
96	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-
84	4	-	3	1	6	-	5	1	6	-	6	6	-	-	6
Summe	125	9	107	9	73	1	69	3	108	17	85	133	13	41	79

Tabelle 21: Parameter der Schilddrüsenfunktion

P = Zahl der Patienten, G.U. = Grundumsatz, n = normal

PBJ-Werte:

Entsprechend der J^{131} Speicherung verhalten sich die PBJ-Werte. Von insgesamt 73 untersuchten Patienten hatte nur einer einen erhöhten und drei einen erniedrigten Wert, 69 Patienten waren bei diesem Test unauffällig.

Cholesterinspiegel und Grundumsatz:

Der Serumcholesterinspiegel ist bei 15 von 108 Patienten deutlich, bei 2 Patienten mäßig erhöht (Tab.21). Eine Verminderung des Grundumsatzes zeigte sich bei mehr als 50% aller aufgeführten Patienten, wobei der Grundumsatz bei ca. 10% der Patienten um -30% und mehr

verringert war. Von 133 Patienten lagen 64 unter -10%, davon wiederum 12 Patienten unter -30%. Serumcholesterinspiegel und Grundumsatz allein können jedoch noch keine Störung der Schilddrüsenfunktion beweisen.

Die Neigung zu Kolloidstrumen bei Myotonia dystrophica erklären einige Autoren (10,55) mit einer leicht verminderten Hormonsekretion, auf die sie aus einer geringgradig verlängerten Halbwertszeit von J^{131} schließen.

TSH-Test:

Die Reaktionsfähigkeit der Schilddrüse auf TSH-Gabe zeigte sich bei 8 von 9 Patienten normal (34,55, 76,84). Ein Patient (76, Nr.4) hatte nach den ersten 8 Stunden nur 0,2% der verabreichten J^{131} -Menge im Urin ausgeschieden. In der Folgezeit war die Ausscheidung groß im Vergleich zu Gesunden nach TSH-Stimulation. Dieser Patient litt an einem knotigen Kropf, der während des Testes anschwell, schmerzhaft und weich wurde. Die Reaktion auf TSH war kurz.

E. Bernard-Weil (12) behandelte einen Patienten, der zu langsam J^{131} konzentrierte, mit einem Extrakt aus dem Hypothalamus, wodurch die Speichergeschwindigkeit signifikant zunahm.

3.I.6. Pankreas

B.I.6.a) Histologie:

Hitzenberger (54), Black (15), Mertens (78) und B. Roos (89) berichten über normale Befunde am Pankreas. Benda (11) untersuchte einen Fall mit Pankreasfettnekrose, Thomasen (104) stellte in einem Fall leichte Fibrose der Langerhanschen Inseln fest, während Nadler (83) bei der Obduktion seines Falles leicht hyalinisierte Inseln sah. Im allgemeinen sind nur wenige histologische Untersuchungen des Pankreas veröffentlicht, selbst bei vielen Obduktionsberichten werden keine Kommentare zum Pankreas abgegeben, vermutlich, weil keine Veränderungen festgestellt wurden.

B.I.6.b) Inkretorische Funktion:

In Rahmen der endokrinen Störungen, die bisher an Patienten mit Myotonia dystrophica beobachtet wurden, nahmen die von Glucose bis vor einigen Jahren einen relativ geringen Raum ein.

Die Nüchternblutzuckerwerte sind selten erhöht.

D. Klein (67) fand in seinem Krankengut von 252 Patienten 7 Patienten mit Diabetes mellitus.

Die seltenen Fälle, von denen diabetische Glucosetoleranzkurven berichtet werden, werden nicht beachtet, da ein zufälliges Zusammentreffen von Myotonia dystrophica und Diabetes mellitus vorliegen kann.

B.I.6.b) α) Glucosetoleranz und Insulinempfindlichkeit:

Vereinzelte wurden dennoch genauere Untersuchungen angestellt. J.E. Caughey und Brown (23) führten bei 6 Patienten Glucose- und Insulintoleranztests durch. Die Glucosetoleranztests bei zwei Patien-

ten (E.B. und F.A.M.) zeigten eine verzögerte Rückkehr zu normalen Blutzuckerspiegeln. F.A.M. hatte auch einen verzögerten Abfall des Blutzuckers nach Insulingabe. In einer neueren Untersuchung stellten Caughey und Saucier (24) bei vier Patienten eine verzögerte Rückkehr der Blutzuckerwerte auf normale Spiegel fest.

Mertens und Nowakowski (78) prüften die Insulintoleranz in 6 Fällen von Myotonia dystrophica und zwar gaben sie 1 U Altinsulin pro kg Körpergewicht i.v. Fall Nr. 4 reagierte dabei mit initialer paradoxer Blutzuckersteigerung, die Fälle 1 und 2 waren insulinrefraktär, während 3, 7 und 8 eine abnorme Insulinempfindlichkeit aufwiesen, so daß es zu Schockerscheinungen kam.

Alle diese Fälle reagierten abnorm, teils überschießend, teils resistent. Die Rückkehr zu einem normalen Blutzuckerspiegel war verzögert. Die Nüchternwerte lagen zwischen 80 und 100 mg%.

K. Schimrigk und Mitarbeiter (94) untersuchten 8 Patienten mit Myotonia dystrophica. Drei davon reagierten insulinüberempfindlich, die übrigen Patienten waren normal.

Marshall und Mitarbeiter (76) bewirkten mit ihren Glucosetoleranztests bei 9 Patienten einmal eine reaktive Hypoglykämie, zweimal vollkommen flache Kurven, 6 mal normale Reaktionen. Die Insulinempfindlichkeit war bei 8 Patienten normal, einmal wurde eine partielle Resistenz festgestellt.

Auch Kuhn (69) hatte Patienten sowohl mit zu hohen als auch mit zu niedrigen Blutzuckerwerten. Eine eindeutig hypoglykämische Reaktion zeigte ein Patient besonders bei Insulinbelastung. Obwohl ein erheblicher NNR-Defekt labordiagnostisch ausgeschlossen wur-

de, ließen sich durch NNR-Hormone oder ACTH die hypoglykämischen Zustände bei ihm stets beseitigen.

Viele andere Autoren untersuchten den Zuckerstoffwechsel nicht, da der Nüchternblutzuckerspiegel normal war und keine Diabetessymptome auftraten, bis Huff und Mitarbeiter (57,58) von 8 Patienten mit Myotonia dystrophica ihre Versuchsergebnisse veröffentlichten.

Die Untersuchungen wurden an 8 Patienten mit Myotonia dystrophica durchgeführt. Diese befanden sich in einem guten Ernährungszustand und hatten normale Nüchternblutzuckerspiegel. Zwei Frauen waren Schwestern, zwei Männer Brüder. Die Werte wurden mit normalen Kontrollpersonen verglichen. Glucosetoleranztest oral: 100 g, bzw. i.v.: 25 g in 50%iger Lösung in 1-2 min. infundiert ergaben: daß nur einer dieser 8 Patienten eine normale Glucosetoleranzkurve zeigte. Der Rest der Patienten wies eine erhöhte und verlängerte Blutzuckerkurve auf mit einem Spitzenwert 2 Stunden nach Glucosegabe. In einem Fall lag der Blutzuckerspiegel noch nach 5 Std. um 57% über dem Normalwert Trotz der deutlich veränderten Kurven stieg nur bei einem Patienten der Blutzucker über 180 mg%.

Der Nüchternplasmaspiegel von Insulin war bei den Patienten mit Myotonia dystrophica dreimal so hoch ($32,4 \pm 3,4$ U/ml) im Vergleich zur normalen Gruppe ($9,3 \pm 1,3$ U/ml). Auf orale Glucosebelastung reagierten die Patienten mit schneller und außergewöhnlich hoher Insulinausschüttung. Drei dieser insgesamt 8 Patienten erreichten Werte von 1061, 761 und 989 U/ml und hielten diese Höhe

über 60 und 90 min. Fünf Werte waren noch 5 Stunden nach oraler Glucosebelastung erhöht, obwohl bei 4 Patienten der Blutzuckerspiegel bereits wieder auf Werte zwischen 50 und 90 mg% gefallen war. Die Insulinempfindlichkeit wurde durch eine Gabe von 0,1 U kristallinen Rinderinsulin i.v. gemessen. Sie war gegenüber diesem exogenen Insulin in 4 von 6 Fällen normal. Mangelnde Empfindlichkeit konnte also nicht der Grund für die übersteigerten Ausschüttungen sein. Der Abbau von markiertem exogenen Insulin entsprach dem der gesunden Testpersonen. Außerdem wurde die Aktivität des Insulins eines Patienten am Rattenfettgewebe geprüft und für normal befunden. Auch die Immunreaktion entsprach der von exogenem Insulin.

In der Literatur liegen außer den 8 Patienten von Huff insgesamt 63 Fallberichte vor, an denen die Ergebnisse von Huff nachgeprüft wurden (Lit.21, 44,60,77,84,110).

S. Bunday (21) konnte durch ihre Untersuchungen an 11 Patienten mit Myotonia dystrophica die Untersuchungsergebnisse von Huff in keinem Fall nachvollziehen.

Von insgesamt 71 Patienten hatten 13 eine verminderte Glucosetoleranz, 8 davon stammten von Huff. Fünf Patienten (84) zeigten flache, die restlichen 53 Patienten normale Glucosetoleranzkurven. Bei den Nachuntersuchungen wurde also wesentlich seltener eine verminderte Glucosetoleranz festgestellt. Die Insulinkonzentrationen war bei den insgesamt 71 Patienten im Nüchternzustand 38 mal erhöht, nach Glucosebelastung war sie 42 mal erhöht (Tabelle 22).

Literatur	Zahl der Patienten	nüchtern		nach Glucosebelastung	
		normal	erhöht	normal	erhöht
57,58	8	2	6		8
21	11	11		11	
60	3	1	2	2	1
44	12		12		12
77	11	8	3	10	1
110	20	5	15	3	17
84	6	6	0	3	3
Summe	71	33	38	29	42

Tabelle 22: Insulinkonzentration nüchtern und nach Glukosebelastung

Trotz der häufig erhöhten Insulinkonzentration während der Glukosebelastung haben die Patienten eine normale Insulinempfindlichkeit. Nach Gabe von 0,1 U/kg KG Insulin stellte Huff einen Abfall des Glucosespiegels um 50% und mehr in 4 von 6 Patienten fest. Die Patienten reagierten also auf exogenes Insulin normal. Ebenso zeigten die 6 Patienten von Nagai (84) eine normale Insulinempfindlichkeit.

P. Gordon (44) prüfte 4 Patienten mit einer Gabe von 0,05 U/kg KG Insulin, bekam bei 3 Patienten einen Abfall um 34 - 40% bei einem Patienten um 49%, sodann mit einer Gabe von 0,1 U/kg KG an 3 Patienten mit einem Ergebnis zwischen 40 und 56%. Das Verhalten des Wachstumshormons während des Glucosetoleranztests wurde in 26 untersuchten Fällen, (44,60,77) als mögliche Ursache der übersteigerten Insulinsekretion ausgeschlossen. P. Gordon und Mitarbeiter (44) schlossen auch noch erhöhte Ausscheidung von Thyroxin und Glucocorticoiden bei ihren 12 Patienten aus.

Der Spiegel von Proinsulin, das eine Rolle bei der immunreaktiven Aktivität des Insulins spielen könnte, wobei es geringere biologische Aktivität im Patienten aufweisen würde, war bei 4 Patienten (43,44) normal.

B.I.6.b) β Glukose- und Insulinspiegel nach Tolbutamid-, Arginin- und Glukagongabe

Die Insulinkonzentration nach Tolbutamidgabe (1 g i.v. innerhalb einer Min.) stieg bei 8 Patienten von Huff auf Werte zwischen 107 und 855 U/ml, während die Blutzuckerkonzentrationen bei 7 Patienten nur auf 65 bis 70% des Ausgangswertes fiel. Ein Fall zeigte einen Abfall von 42%.

Lit.	Zahl der Patienten	Insulinspiegel				Blutzuckerabfall	
		vorher norm.	erhöht	nachher norm.	erhöht	norm.	vermindert
44	4		(4)		(4)	4	
57,58	8	2	6		8	1	7
77	9	9		7	2	9	
84	5	5		3	(2)	5	

Tabelle 23: Insulinkonzentration vor und nach Tolbutamidgabe mit Abfall des Blutzuckerspiegels () = mäßig erhöht.

Nachuntersuchungen von anderen Autoren (44,77,84) an insgesamt 18 Patienten ergaben jeweils normale Glukoseabfälle, jedoch mit erhöhter Insulinsekretion an 8 Patienten (Tabelle 23).

Nach Arginin-HCL-Gabe bei 4 Patienten verhielt sich der Blutzucker normal, während der Insulinspiegel bei 3 Patienten auf hohe Werte anstieg, die auch einen außergewöhnlichen Anstieg nach Glu-

cosegabe verzeichneten (44).

Eine Gabe von 1 mg Glucagon i.v. bewirkte eine ungewöhnlich hohe Insulinsekretionsrate bei allen 7 von Huff untersuchten Patienten (Tabelle 24), aber nur bei vier der 12 Patienten, die von L.V. Mendelsohn (77) und H. Nagai (84) untersucht wurden.

Der Anstieg des Glucosespiegels nach Glucagongabe war bei allen Patienten normal (Tabelle 24).

Lit.	Zahl der Patienten	Insulinspiegel				Blutzuckeranstieg
		vorher norm.	erhöht	nachher norm.	erhöht	
57,58	7	1	6		7	7
78	8	8		7	1	8
84	4	4		1	3	4

Tabelle 24: Insulinkonzentration vor und nach Glukagongabe mit Blutzuckeranstieg.

Der Hyperinsulinismus bei Patienten mit Myotonia dystrophica bleibt ungeklärt, da die Patienten gegenüber Insulingaben normal empfindlich sind. Es ist außerdem keine Abhängigkeit vom Grad der Muskeldystrophie erkennbar. J.C. Walsh (110) fand sogar bei klinisch gesunden Verwandten seiner Patienten ähnlich abnorme Insulinreaktionen in 9 von 23 untersuchten Personen.

B.II. Beckengürtelmuskeldystrophie Typ Duchenne

B.II.1. Hoden

B.II.1.a) Histologie:

Zwei verstorbene Patienten zeigten histologisch keine Veränderungen des Hodens. Das Leydigzellsystem und die Spermiogenese waren normal (52).

B.II.1.b) Inkretorische Funktion

Die herabgesetzte Ausscheidung von 17-Ketosteroiden und die verzögerte Pubertät lassen auf eine herabgesetzte Funktion des Hodens schließen (52,53). Die Harnausscheidung von FSH war bei den meisten Patienten normal (5-25 E/die), nur in wenigen Fällen leicht erhöht (25-50 E/die).

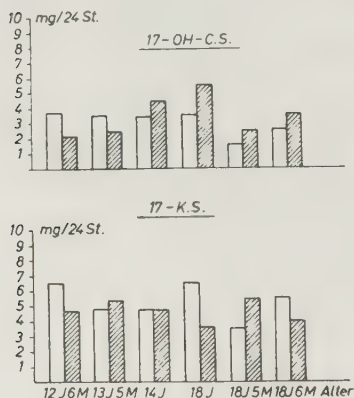


Abb.4: Ausscheidung von 17-OHCS und 17-KS vor und nach Stimulation mit 3x5 000 I.E. Choriongonadotropin.
 □ vor der Probe
 ▨ am dritten Tag
 (nach Herschberg, 52)

Die i.m. Verabreichung von 3 x 5000 E Choriongonadotropin an drei aufeinander folgenden Tagen ist von keiner Veränderung der Hormonausscheidung gefolgt (Abb.4). Auch die chromatographischen Werte der 17-Ketosteroide sind nach der Gonadotropin-stimulation unverändert.

"Die Stabilität der 17 KS nach der Stimulation mit ACTH oder HCG scheint für die Duchennesche Myopathie spezifisch zu sein; wir haben sie bei keiner anderen Muskelkrankheit beobachtet." (zitiert von Herschberg 52).

Overzier (85) fand bei Schulter- und Beckengürtelformen von Dystrophica musculorum progressiva eine Atrophie der Hoden, wobei die geschlechtsgebundene Beckengürtelform am meisten betroffen zu sein schien.

B.II.2.Nebennierenrinde

B.II.2.a)Hormoninkretion

Aldosteron:

Aldosteron im Harn wurde bei 16 Patienten in verschiedenen Altersstufen und Krankheitsstadien bestimmt (52). Man fand normale Werte unabhängig vom Alter oder Stadium der Krankheit. Diesen Beobachtungen entsprechen die normalen Plasma - K^+ und $-Na^+$ - Spiegel.

17 Hydroxycorticosteroide (17 - OHCS):

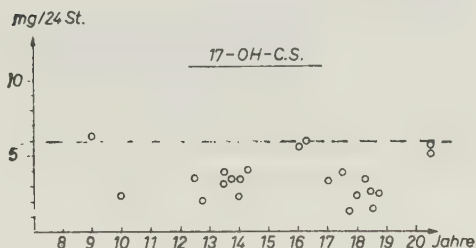


Abb. 5: 17-OHCS-Ausscheidung von 22 Patienten (nach Herschberg, 52).

Die Bestimmung der 17-OHCS ergab in 22 untersuchten Fällen im allgemeinen niedrige, jedoch nicht im pathologischen Bereich liegende Werte. Weder

Alter noch Entwicklungsstadium der Krankheit spielen eine Rolle bei diesen Ergebnissen (Abb.5).

17-Ketosteroide (17KS):

Die Harnausscheidung der 17KS (Cahen und Salter) scheint bei der Duchenneschen Myopathie immer vermindert zu sein. Die gefundenen vom Alter abhängigen Werte liegen meistens unter der Norm, umso deutlicher nach der Pubertät (Abb. 6).

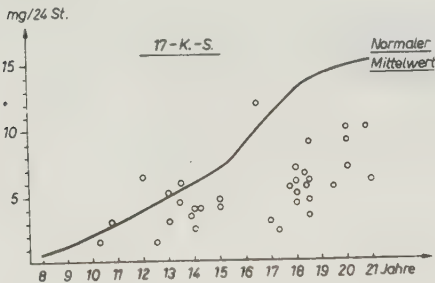


Abb. 6: 17KS-Ausscheidung bei 34 Patienten (nach Herschberg, 52).

Die chromatographische Analyse der gesamten 17KS beweist, daß die Verminderung überwiegend Androsteron und Äthiocholanol- β -on-(17) betrifft; im Gegensatz dazu erscheint das Dehydroandrosteron verhältnismäßig erhöht, da es 30 bis 75% der totalen 17KS bildet.

B.II.2.b) Hormoninkretion nach Stimulation

ACTH-Test:

Eine ACTH-Infusion (25 I.E. in 8 Stunden) wirkte auf die 17-OHCS- und 17KS-Ausscheidung bei 5 Patienten ganz unterschiedlich. Die 17 OHCS wurden normal erhöht ausgeschieden, während die 17KS unverändert blieben (Abb.7).

Tyler und Perkoff (105) stellten bei ihren Patienten (28 Patienten mit "Progressive muscular dystrophy" of childhood, 14 Patienten mit facioscapulohumeraler Muskeldystrophie) keinerlei Zeichen von NNR-Insuffizienz fest. Die Serumelektrolyte (Na,K,Ca) von 17 Patienten waren alle normal. Die Gabe von 5 bis 25 I.E. ACTH verursachte bei 20 Patienten einen normalen Abfall der Eosinophilen.

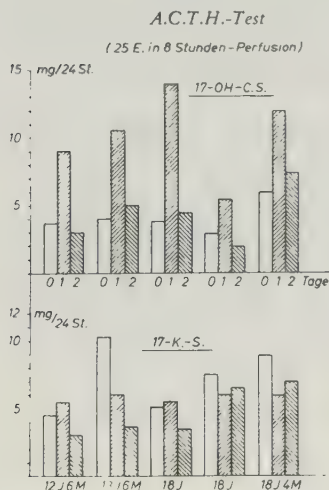


Abb. 7:

ACTH-Stimulationstest (25 I.E. in 8-stündiger Perfusion)
 □ vor
 ▨ während
 ▩ nach der Perfusion
 (nach Herschberg, 52)

Zwei Patienten mit "Progressive muscular dystrophy of childhood" gab man 70 I.E. ACTH/die 5 bzw. 9 Tage lang. Die Reaktion der Eosinophilen und der 17-KS (im Gegensatz zu Herschberg) entsprach derjenigen von Gesunden. Weitere Untersuchungen der NNR an 14 Patienten mit progressiver Muskeldystrophie Typ Duchenne (2) zeigten, daß sich im EKG, Wassertoleranztest, Glucosetoleranztest, Thorntest, die Werte von Elektrolyten und 17 OHCS in 5 schwe-

ren wie in den 9 leichten Fällen von normalen Werten nicht signifikant unterschieden.

B.II.3. Schilddrüse

Herschberg (52) fand bei seinen Patienten einen Grundumsatz zwischen -24 und +8%, Tyler und Perkoff (105) fanden Werte zwischen -24 und +16% mit einem Mittelwert bei -6%. Die Cholesterinspiegel wurden als normal bezeichnet (Herschberg 52).

Danowski (31) fand bei Myopathien eine Erhöhung des PBJ.

Herschberg (52) stellte eine normale Speicherung von J^{131} fest.

Da bei Patienten mit Hyperthyreose das Verhältnis von freiem T_3 zu plasmaeiweißgebundenem T_3 signifikant erhöht ist, bestimmte J. Mularek (81) dieses Verhältnis bei 44 Patienten mit progressiver Muskeldystrophie. Lediglich bei 6 von 44 Patienten bewegten sich die Untersuchungswerte im unteren Bereich der Norm, in zwei Fällen im oberen Bereich der Norm. Eine Korrelation mit dem Grad der progressiven Muskeldystrophie konnte nicht festgestellt werden.

B.II.4. Pankreas

B.II.4.a) Histologie:

Das Pankreas von 2 Patienten war makroskopisch und mikroskopisch ohne pathologische Veränderungen (52).

B.II.4.b) Inkretorische Funktion:

Da der Diabetes mellitus in der Literatur der progressiven Muskeldystrophie Typ Duchenne keine besondere Rolle spielt, ist anzunehmen, daß eine her-

abgesetzte Funktion der Inselzellen selten ist. Abe Makoto (2) fand bei 14 Patienten keine veränderten Glucosetoleranzkurven. Einen normalen Insulinserumspiegel nüchtern und nach Glucosebelastung stellte Takagi (102) bei 18 Patienten fest. Dennoch zeigt sich bei den meisten Patienten nach Glucosebelastung ein erhöhter Glukosespiegel mit verzögerter Rückkehr zum normalen Nüchternblutzuckerspiegel (102,52,16,59).

Nach Herschberg (52) ist dieses Verhalten abhängig vom Stadium der Krankheit. Nach Blietz (16) ist die verminderte Glucoseassimilation unabhängig vom Progressionsstadium der Erkrankung.

B.III.Beckengürtelmuskeldystrophie Typ Becker, Kiener:

Von den Untersuchern der x-chromosomalen, rezessiven, gutartigen Verlaufsform der Beckengürteldystrophien (8,29,39,63,75,90) werden keine endokrinen Untersuchungen oder Störungen erwähnt. Die reduzierte Fertilität von 25% (90) wird auf eine bewußte Herabsetzung der Kinderzahl dieser Kranken zurückgeführt.

Nur in einem Fall in der Veröffentlichung von Becker (8) wird ein mandelgroßer Hoden erwähnt. Die Glucosebelastungskurven dieser Patienten sind im Gegensatz zu den Patienten vom Typ Duchenne normal oder flach (52).

B.IV.Beckengürtelmuskeldystrophie Typ Leyden, Möbius:

B.IV.1.Hoden:

Der einzige Fall von progressiver Muskeldystrophie Typ Leyden Möbius mit Hypogonadismus wird von Bloom (17) geschildert:

Patient A.W., 49 Jahre:

-Konstitution: unterentwickelt, weibliche Verteilung der Körperbehaarung; Bartwuchs sehr spär-

lich, rudimentäre Genitalien mit weichen Testes, Hypogonadotrope Proportionen: Spannweite: 72 in, Höhe: 70 in, Entfernung Scheitel - Symphyse 32 in; in der Anamnese kein Mumps.

-Laborwerte:

FSH: 9-384 ME

17-KS: 5,8 mg/die

Geschlechtschromatin: negativ.

B.IV.2.Schilddrüse:

J. Braham (20) testete die Schilddrüsenfunktion von 15 Patienten mit progressiver Muskeldystrophie Typ Leyden, Möbius mit Hilfe von J¹³¹.

Wie die Tabelle 25 zeigt, ergaben sich bei den von J. Braham durchgeführten Tests keine wesentlichen Unterschiede zur normalen Kontrollgruppe. Lediglich der Gehalt an BEJ¹³¹-Verbindungen im Serum war bei den meisten Patienten mit progressiver Muskeldystrophie relativ niedrig.

Zahl der Fälle	Jodspeicherung der Schilddrüse (%)			BEJ (%)		Hamolskytest (%)
	22h	24h	48h	24h	48h	
16	18	47	94	56	55	15
45	15	38	40	75	77	14

Tabelle 25: Mittelwerte von Radiojodtests der Schilddrüse bei 16 Patienten mit progressiver Muskeldystrophie im Vergleich zu den Mittelwerten bei 45 gesunden Kontrollpersonen (nach J. Braham 20).

Radiochromatographisch ließ sich jedoch ein verhältnismäßig hoher Anteil an hormoninaktiven Jodverbindungen (MJT, DJT) und an ungebundenem Jod nachweisen. Das Verhältnis von hormonaktiven PBJ¹³¹-Verbindungen zu hormoninaktiven schwankte zwischen

2,0 und 2,4 sowohl bei normalen und thyreotoxischen Personen als auch bei Personen mit Myxödem und nicht toxischem Kropf, während dieses Verhältnis bei Patienten mit progressiver Muskeldystrophie nur 0,7 betrug. Der Cholesterinspiegel im Blut lag zwischen 150 und 240 mg/100ml.

B.V.Schultergürtel-Muskeldystrophie:

(facio-scapulo-humerale Form)

Die meisten Veröffentlichungen über Patienten mit Schultergürtelmuskeldystrophien enthalten keinen Hinweis auf endokrine Störungen (62,105,48,116).

B.V.1.Hoden:

Die Entwicklung der Genitalien wird von Tyler (105) als normal bezeichnet.

C. Overzier (85) fand in seinem Krankengut, daß Patienten mit dominant wie mit rezessiv vererbten Schultergürtelmuskeldystrophien zunächst fruchtbar sind. Die Hoden atrophieren jedoch sehr bald (ca. bis zum 35. Lebensjahr).

B.V.2.Nebennierenrinde

Die Untersuchungsergebnisse der Nebennierenrinde von Tyler (105) sprechen für eine funktionstüchtige NNR bei dieser Erkrankung ebenso wie bei der Beckengürtelform (unter Abschnitt Duchenne beschrieben).

B.VI.Distale Muskeldystrophien:

Patienten mit distalen Muskeldystrophien haben keine endokrinen Störungen (14,6,79,80,94,112).

B.VII.Congenitale Muskeldystrophien:

Für congenitale Muskeldystrophien sind endokrine Störungen nicht typisch (45,106,107,115,117).

Eine Ausnahme bildet die von H. H. Bassoe (7) 1956 beschriebene Familie aus Nordnorwegen mit congenitaler Muskeldystrophie und Hypogonadismus. Unter 26 Personen der 4. Generation waren 5 Familienmitglieder davon betroffen.

Endokrine Störungen dieser Patienten an 2 Fällen geschildert:

Fall 1 (22 Jahre,):

Haarwuchs vermindert,

Brüste unterentwickelt,

Uterus infantil,

Schilddrüse klein, histologisch normal, Cholesterin 135 mg%, Grundumsatz -32%

keine Menstruation,

Ovarien klein, fibrös, ohne Follikel, 30x 3-4 mm, 17-KS normal,

FSH erhöht > 40ME

Thorntest: Eosinophilenabfall 30 - 40%,

Blutzuckerkurven bei GTT leicht erhöht,

Fall 2 (26 Jahre,):

Haarwuchs vermindert, feminine Verteilung,

Prostata verkleinert,

FSH nicht erhöht,

Testes infantil und weich; Histologie: Anhäufung von Leydigzellen, dünne Hodenkanälchen mit wenigen Sertolizellen; der größte Teil des Schnittes bestand aus hyaliner Substanz.

Thorntest: Eosinophilenabfall 52%,

Oestrogenausscheidung in Urin erhöht,

17-KS erniedrigt (3,1 mg/die),

Grundumsatz +5%

Cholesterin 160 mg%

Blutzuckerkurve leicht erhöht.

B.VIII.Oculäre Myopathien

Endokrine Störungen:

P.O. Lundberg (73,74) fand unter 189 Fällen mit Oculärer Myopathie in 91 Veröffentlichungen atrophierte Hoden viermal, Schilddrüsenveränderungen einmal, Gynäcomastie, jedoch mit normalen Genitalien, einmal, Diabetes mellitus zweimal.

Fälle	Ge- schlecht	GU %	Choleste- rin mg%	PBJ mg%	T ₃ -3 %
<u>A. Familie</u>					
K.H.L.	♂	+21	129	4,7	16,2
S.M.S.	♀	-8			
M.L.S.	♀	-3			
B.S.	♀		209	<u>8,3</u>	16,2
A.B.Ö.	♀	-9	<u>306</u>	6,0	22,5
	♀			6,2	
<u>B.Weitere Fälle mit oculärer Myopathie</u>					
A.O.	♂	+10 +16 +13,5	227	<u>8,4</u>	22,0
D.S.	♂	+		4,6	19,8
S.E.	♀	-15 -1	<u>372</u>	6,2	14,5
H.V.	♀	-5		6,3	14,1

Tabelle 26: Schilddrüsenfunktion bei oculärer Myopathie nach Lundberg (73)

Erhöhte Werte sind unterstrichen.

GU = Grundumsatz, T₃-B = T₃-Bindungs-
kapazität

Aufgrund seiner eigenen Untersuchungen kommt Lundberg zu dem Schluß, daß endokrine Störungen

bei okulären Myopathien wesentlich häufiger auftreten als aus der Literatur hervorgeht.
Die Parameter der Schilddrüsenfunktion bei seinen Patienten sind in Tabelle 26 wiedergegeben.

Fall	Menarche	Menopause	noch Menses	Zahl der Schwangerschaften
im Alter von				
A.Familie				
oculäre Myopathien				
J.L.	?	sehr früh		3
A.E.S.	?	31		1
B.I.J.	?	25		1
B.L.O.	16	32		0
S.M.S.	16	44		8
M.L.S.	16	22		0
B.S.	primäre Amenorrhoe			0
M.S.	15		22	0
nur leichte Ptose				
A.B.Ö.	15		36	2
I.M.S.S.	15		22	1
B.andere Fälle				
oculäre Myopathien				
S.E.	12		33	1
H.V.	12	34		4
L.S.J.	beidseitige Ovariectomie im Alter von 24 Jahren			

Tabelle 27: Menstruation und Schwangerschaften von Frauen mit oculärer Myopathie (nach Lundberg (73)).

Wie Tabelle 27 zeigt, sind das häufig späte Auftreten der Menarche und das frühe Einsetzen der Menopause besonders auffällig.

Die Bestimmung der 17-Ketosteroide und der 17-Hydroxycortikosteroide ergibt in 30 - 50% der Fälle eine verminderte Ausscheidung (Tabelle 28). Die Funktionsteste der Nebennierenrinde mit Metopirone, ACTH, Dexamethason zeigten eine normale Funktion der Nebennierenrinde.

Die Östrogene werden ebenso häufig erhöht wie vermindert ausgeschieden (Tabelle 28).

Zusätzliche Untersuchungsergebnisse zu den Tabellen 26 bis 28 (Lit.73,74).

Hypophyse:

Histologie bei einem Patienten normal.

Schilddrüse: Die Schilddrüse der Patientin in B.I.J. zeigte vermehrte Fibrose mit irregulären Follikeln von verschiedener Größe. 3 Patienten (zwei Frauen und ein Mann) hatten leichten Exophthalmus (A.B.Ö., B.S., A.R.S.), einer davon eine diffus vergrößerte Schilddrüse.

NNR:

Histologische Untersuchungen der NNR an zwei Patienten zeigten keine Veränderungen (B.I.J. und K.H.L.).

Hoden:

Histologische Untersuchungen von zwei Patienten (K.H.L., A.O.) zeigten eine deutliche Desquamation der Epithelien in allen Tubuli mit sehr wenigen reifen Spermien. Alle Stadien der Spermatogenese waren vorhanden, zumindest in einzelnen Tubuli. Einige Zellen waren degeneriert; in Spermatozyten, Spermatogonien, Sertoli- und Leydigzellen waren Vakuolen vorhanden. Die Leydigzellen enthielten außerdem große Mengen von gelblichem Pigment. Makroskopisch war der Hoden von diesen beiden und von dem Patienten D.S. (79 Jahre alt)

Fall	Alter	Ge- schlecht	17-KS mg/24h	17-OHCS mg/24h	Prenan- diol mg/24h	Pregnan- triol mg/24h	Östro- n y/24h	Östra- diol y/24h	Östrio- y/24h	Tag
KHL	57		5,0§ (3,7)	(6,0)§ 8,6	0,7	1,0	0,7 [6,0]	0,2 [9,8]	0,5 [8,4]	N
Sis	61		(3,5)	7,7			7,2 (1,6)	3,5 (1,7)	1,4 (1,4)	M
MS	27		(2,6)	(5,2)§ 9,4*			1,7	0,7	0	PA
Bs	23		6,1*	11,3*	0,58	1,84	1,5	0	0	PA
Mj	22		8,2	8,0		0,28	10,7	6,1	[7,6]	14-
ABÜ	36		7,7§	9,7§		0,23	5,1	8,9	5,0	15
	36						10,5	8,2	14,8	2-3
Arb	23		9,7	12,1		0,47	[3,7]	[9,6]	7,6	22-
IFBS	22		7,4	(5,6)		0,24	4,4	5,7	2,9	23
LJS	24		15,4	19,2*		0,52	[4,5]	[2,6]	3,1	11-
AO	59		10,0*	13,6*	0,4	0,9	0	0	3,6	12
DS	79		4,9§	7,6§			1,5	0	3,1	
SE	33		4,1*	(4,7)*	0,3	0,5	9,8	12,4	5,3	
HV	36		6,6§	(4,6)§			(0)	(1,0)	(1,0)	
	37		12,3	(5,7)	0,8	1,27	(1,5)	(2,4)	(0)	
LJS	75		3,6	(5,1)			1,5	1,3	0	

Tabelle 28: Hormonausscheidung im Urin nach Lundberg (73)

M = Menopause, PA = Primäre Amenorrhoe, * = Mittelwert von 2 Bestimmungen, § = Mittelwert von 3 Bestimmungen, () = verminderte Werte entsprechend Alter und Geschlecht, [] = erhöhte Werte entsprechend Alter und Geschlecht.

deutlich verkleinert.

Ovar: Die Ovarien der Patientin B.I.J. zeigten dichtes zelluläres, z.t. sklerotisches Stroma mit zahlreichen dickwandigen Gefäßen. Kein Follikel-epithel und keine corpora lutea waren zu sehen.

Allerdings ist nicht klar, ob diese Veränderungen altersbedingt oder durch die Krankheit hervorgerufen sind.

Uterus:

Der Uterus von zwei Patientinnen (M.L.S., H.V.) war verkleinert.

Eine Patientin hatte eine primäre Amenorrhoe. Sekundäre Geschlechtsmerkmale und Brüste entwickelten sich nicht. Die Brüste der Patientin M.S. fielen ebenfalls als besonders klein auf.

Mervyn Lakin und Mitarbeiter (71) berichten von einem Fall mit Diabetes mellitus. Hinzu kam, daß bei dieser Frau die Menarche und die Entwicklung der Brüste nie stattgefunden hatte. Eine deutliche Osteoporose führte zu häufigen Knochenbrüchen. Die Serumspiegel von Calcium und der alkalischen Phosphatase waren normal. FSH-Bestimmung ergab einmal + 20 - 50 ME, ein andermal + 50 - 100 ME. (normal).

Zwei weitere Veröffentlichungen weisen auf ein häufigeres Auftreten endokriner Störungen hin (22,36).

Von vier Patienten (36) hatte eine Patientin (Fall 1) keine Periode, ein Patient (Fall 2) eine deutlich verminderte 17-Ketosteroideausscheidung (1,9 mg/die). Ein Patient schied an der unteren Grenze zur Norm aus (Fall 3). Ein Patient

(Fall 2) schied 4,2 mg 21-Hydroxycorticoide in 24 Stunden aus; Schilddrüsen- oder NNR-Störungen wurden nicht festgestellt.

gemessener Parameter	gemessene Menge	Einheit
Gonadotropine	6	ME/die
Cortisol (8 und 20h)	23,1 und 8,4	µg
transcortine Kapazität	22,6	~
17 OHCS	13,6	mg/die
17 KS	4,9	mg/die
Dehydroepiandrosteron	0,38	mg/die
Etiocholanolon	0,52	mg/die
Androsteron	1,15	mg/die
Pregnantriol	0,20	mg/die
Pregnandiol	0,24	mg/die
Cholesterol	194	mg%
PBJ	7,5	g%
Glucosetoleranz: nüchtern	71	mg%
nach 30'	86	mg%
nach 60'	91	mg%
nach 120'	80	mg%

Tabelle 29: Endokrine Daten eines 23-jährigen Patienten.

Ein 23-jähriger Patient (22) zeigte ein Knochenalter von 18 Jahren, eine eunuchoid Körperkonstitution, Gynäkomastie, spärliche Axillar- und Schambehaarung, keinen Bartwuchs, ein kleines Skrotum, wobei der rechte Hoden nicht tastbar war. Der linke Hoden hatte die Größe einer Erbse. In Tabelle 29 sind die endokrinen Daten dieses Patienten zusammengefaßt.

C. Zusammenfassung

In der Zusammenstellung der endokrinen Störungen bei erblichen degenerativen Muskelerkrankungen nimmt die Myotonia dystrophica den größten Raum ein, da sie sehr häufig von endokrinen Störungen begleitet ist.

Myotonia dystrophica:

Hypophyse:

In den einzelnen Untersuchungen werden sehr unterschiedliche histologische Veränderungen festgestellt. Aus diesen Befunden darf jedoch nicht auf eine primäre Degeneration der Hypophyse geschlossen werden, da sich die Histologie der Hypophyse auch nach Ausfall des Hodens (z.B. nach Kastration) sekundär verändern kann. Bei 15 von 111 Patienten wurde eine verminderte Gonadotropinausscheidung beobachtet. 52 Patienten schieden erhöht aus, wobei FSH häufiger erhöht gefunden wurde als LH. Die Inkretion von Wachstumshormon und thyreotropem Hormon ist normal. Drei von 35 Fällen schieden 17-OH^1 Corticosteroide vermindert aus, reagierten aber auf ACTH-Gabe mit einer deutlichen Steigerung der Ausscheidung, so daß eine herabgesetzte Stimulation durch die Hypophyse vermutet werden könnte. Auch die Messung der 17-KS -Ausscheidung vor und nach ACTH-Gabe zeigt Fälle mit entsprechenden Werten.

Hoden:

Bei etwa 80% der Patienten tritt eine Atrophie des Hodens im Verlauf der Erkrankung auf, wobei die Tubuli früher und relativ stärker betroffen sind als die Leydigzellen. Entsprechend ist auch der FSH-Spiegel im Serum häufiger erhöht als der

LH- Spiegel. Bei den Fällen, bei denen die Leydigzellen degenerativ verändert sind, werden hohe Gonadotropinspiegel festgestellt. Durch genauere Untersuchungen fand P. Harper wesentlich häufiger erhöhte Gonadotropinspiegel als frühere Untersucher. Patienten mit Myotonia dystrophica scheiden 17-Ketosteroide bzw. Androgene in mindestens 27% der Fälle vermindert aus. Die Antwort auf HCG-Gabe ist von Patient zu Patient unterschiedlich, meistens im Vergleich zu Normalpersonen vermindert.

Nebennierenrinde:

Die Patienten mit Myotonia dystrophica haben keine klinischen Zeichen einer Nebennierenrindeninsuffizienz. Es wird kein einziger Fall mit Morbus Addison beschrieben. Die Aldosteronausscheidung von 19 Patienten war normal. Drei von 16 Patienten scheideten die Corticoide, 5 von 12 Patienten die Gesamtcorticoide, 8 von 51 die konjugierten und 2 von 10 Patienten die freien OH-Corticosteroide vermindert aus. Besonders häufig ist die verminderte Ausscheidung der 17-Ketosteroide. Die 17-ketogenen Steroide wurden nur in einem von 21 Fällen vermindert ausgeschieden. Die herabgesetzte Inkretion dieser Hormone zeigt sich noch häufiger nach Stimulation mit ACTH. Metopirone bewirkt besser als ACTH einen Anstieg der 17-Ketosteroid- und der 17-OH-Corticosteroidausscheidung.

Ovar:

Die Funktionsstörung der Ovarien zeigt sich in Zyklusstörungen, die in 22 von 43 Fällen auftraten. Von 51 Frauen bekamen 28 Kinder; 15 Frauen hatten entweder nur Totgeburten oder sie wurden als unfruchtbar bezeichnet. Zu 8 Frauen wird in dieser Frage nicht Stellung genommen. Östrogenbestim-

mungen zeigten bei vier von 11 Patientinnen verminderte Werte.

Während einer Schwangerschaft wurden nur fünf Fälle mit Myotonia dystrophica beobachtet. In diesen Fällen verschlechterten sich die Symptome der Muskelerkrankung.

Schilddrüse:

Eine deutliche Über- und Unterfunktion ist bei Patienten mit Myotonia dystrophica selten. Mehr als 50% der Patienten haben einen verminderten Grundumsatz, der jedoch von der Schilddrüsenfunktion unabhängig ist. Der Serumcholesterinspiegel ist bei 15% der Patienten erhöht.

Pankreas:

Diabetes mellitus tritt nicht häufiger auf als in der Normalbevölkerung. Auffällig sind die hohen Insulinkonzentrationen im Plasma sowohl nüchtern (38 von 71 Patienten) als auch nach Glukosebelastung (42 von 71 Patienten). Auch nach Tolbutamid-, Arginin-, HCl- und nach Glukagongabe treten hohe Insulinspiegel auf. Störungen der STH-, Glukocorticoid- und Thyroxininkretion als mögliche Ursachen der erhöhten Insulinspiegel wurden ausgeschlossen. Nach Insulingaben fiel der Blutzuckerspiegel wie bei gesunden Personen ab.

Beckengürtelmuskeldystrophie Typ Duchenne:

Die verzögerte Pubertät und eine herabgesetzte 17-Ketosteroidausscheidung vor allem nach der Pubertät können auf eine verminderte Funktion der Hoden hinweisen. Die 17-Ketosteroidausscheidung steigt weder nach HCG- noch nach ACTH-Gabe an. Die 17 Hydroxycorticosteroide werden nach ACTH-Gabe vermehrt ausgeschieden.

Beckengürtelmuskeldystrophie Typ Becker, Kiener:
Keine endokrinen Störungen beschrieben.

Beckengürtelmuskeldystrophie Typ Leyden, Möbius:
Es wurde nur ein Fall mit Hypogonadismus beschrieben. - Die Funktion der Schilddrüse ist möglicherweise verändert, da das Verhältnis von hormonaktiven zu hormoninaktiven Jodverbindungen im Plasma verkleinert ist.

Distale Muskeldystrophien:
Keine endokrinen Störungen beschrieben.

Congenitale Muskeldystrophien:
Endokrine Störungen von einer Familie wurden beschrieben.

Oculäre Myopathien:
Besonders auffällig sind das häufig späte Auftreten der Menarche und das frühe Einsetzen der Menopause. Die 17-Ketosteroide und die 17-Hydroxycorticosteroide werden in 30 - 50 % der Fälle vermindert ausgeschieden. Die Ausscheidung der Oestrogene ist nicht einheitlich verändert.

D. Literaturverzeichnis

- (1) Aarli, J.A.:
Oculopharyngeal muscular dystrophy.
Acta neurol. skand. 45 (1969), 484
- (2) Abe, M., T. Nakahara, J. Annaka und M. Kanno:
Adrenal funktion in Duchenne.
Inryo (Jap.) 23 (1969), 1298
- (3) Adie, J.:
Dystrophia myotonica.
Brain 46 (1923), 73
- (4) Banna, M., W.G. Bradley und G.W. Pearce:
Massive pituitary adenoma in a patient with
dystrophia myotonica.
J. neurol. Sc. 20 (1973), 1
- (5) Banker, B.:
Arthrogryposis multiplex due to congenital
muscular dystrophy.
J. neurol. 80 (1957), 319
- (6) Barrows, H.S. und L.P. Duemler:
Late distal myopathy.
Neurology (Mineap.) 12 (1962), 547
- (7) Bassoe, H.H.:
Familial congenital muscular dystrophy with
gonadal dysgenesis.
J. clin. Endocr. 16 (1956), 1614
- (8) Becker, P.E. und F. Kiener:
Die neue x-chromosomale Muskeldystrophie.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 193 (1955), 427
- (9) Beckmann, R.:
Die progressiven Muskeldystrophien.
Deutsche Laevosan-Gesellschaft Mannheim (1970)
- (10) Benda, C.E., C.J. Maletskos, J.C. Hutchinson
und E.B. Thomas:
Studies of thyroid function in myotonia dystrophica.
Amer. J. Med. Sci. 228 (1954), 668
- (11) Benda, C.E. und E.M. Bixby:
Urinary excretion of 17-ketosteroids.
J. clin. Endocr. 7 (1947), 503

- (12) Bernard-Weil, S.
Données neuro-endocriniennes nouvelles sur
la maladie de Steinert.
Ann. Endocr. (Paris) 33 (1972), 251
- (13) Bielschowsky, M., O. Maas und B. Ostertag:
Volume Jubilaire, G. Marinesco (1933), 71
zitiert nach H.G. Mertens (78)
- (14) Riemond, A.:
Myopathia distalis juvenilis hereditaria.
Acta psychiat. scand. 30 (1955), 25
- (15) Black, W.C. und A. Ravin:
Studies in dystrophia myotonica.
Arch. Path. 44 (1947), 176
- (16) Blietz, R. und F. Paulmann:
Glucose-Assimilation und Insulinwirkung bei
x-chromosomal rezessiv erblicher Muskel-
dystrophie (Typ Duchenne).
Hoppe Seylers Z. physiol. Chem. 347 (1966), 35
- (17) Bloom, A. und R.C. Turner:
Hypogonadism and muscular dystrophy.
Proc. roy. Soc. Med. 59 (1966), 1001
- (18) Boudin, G., J. Barbizet und J. Leprat:
Maladie de Steinert, étude clinique et bio-
logique de 5 membres d'une même famille.
Sem. Hop. Paris 31 (1955), 19
- (19) Bower, B.F.:
Pituitary enlargement secondary to untreated
primary hypogonadism.
Ann. intern. Med. 69 (1968), 107
- (20) Braham, J., I. Sarowa-Pinhas und P. Gernlak:
Radioisotope studies of thyroid function in
progressive muscular dystrophy.
Israel med. J. 5 (1969), 1186
- (21) Bunday, S.:
Insulin levels in myotonic dystrophy.
New Engl. J. Med. 279 (1968), 718
- (22) Carton, H., J. Gybels und J.M. Brucker:
Ocular myopathy with prepubertal functional
castration syndrome.
Acta neurol. belg. 52 (1969), 265
- (23) Caughey, J. L. und J. Brown:
Dystrophin myotonica, an endocrine study.
Quart. J. Med. 19 (1950), 303

- (24) Caughey, J.L. und G. Saucier:
Endocrine aspects of dystrophia myotonica.
Brain 85 (1962), 711
- (25) Christy, R.P., W.A. Siang, W.D. Drucker, K. Sterling
und L.P. Rowland:
Endocrine studies in myotonic muscular dystrophy
(Steinert's disease) with particular emphasis
upon testis and the adrenal cortex.
Acta endocr. (Kbh) Suppl. 51, 35 (1960), 1347
- (26) Chyatte, S.B., D. Rudman, J.H. Patterson,
G.G. Gerron, J. O'Beirne, J. Barlow, A. Jordan
und J.S. Shavin:
Human growth hormone and estrogens in boys with
Duchenne muscular dystrophy.
Arch. Phys. Med. 54 (1973), 248
- (27) Chyatte, S.B., D. Rudman, J.H. Patterson,
G.G. Gerron, J. O'Beirne, J. Barlow, P. Ahman,
A. Jordan und J.S. Shavin:
Myotonic dystrophy in men: hyperresponsiveness
to human growth hormone.
Arch. Phys. Med. 53 (1973), 470
- (28) Clarke, B.G., S. Shapiro und R.G. Monroe:
Myotonia atrophica with testicular atrophy.
J. clin. endocr. 16 (1956), 1235
- (29) Conomy, J.P.:
Late-onset slowly progressive sex-linked recessive
muscular dystrophy.
Milit. Med. 125 (1968), 471
- (30) Curschmann, H.:
Über familiäre atrophische Myotonie.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 45 (1912), 161
- (31) Danowski, T.S.:
Electrolyte and endocrine studies in muscular
dystrophy.
Amer. J. Phys. Med. 34 (1955), 281
zitiert nach Herschberg (52)
- (32) Davis, H.S.:
Pregnancy in myotonic dystrophy.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 65 (1958), 479
- (33) Decourt, J., J.P. Richard, J. Louchart und
O. Mantel:
Les troubles endocriniens de la myopathie myoto-
nique.
Rev. Neurol. 101 (1959), 597

- (34) Decourt, J.:
Les troubles endocriniens de la myopathie
myotonique
in E. Kuhn:
Progressive Muskeldystrophie, Myotonie, Myasthenie.
Springer Verlag (1966)
- (35) Dell Aqua, G.:
Arch. Path. e Clin. med. 29 (1951), 243
zitiert nach Mertens (78)
- (36) Drachman, P.A.:
Ophthalmoplegia plus.
Arch. Neurol. 18 (1968), 654
- (37) Drucker, W.D., W.A. Blanc, L.P. Rowland,
M.M. Grumbach und N.P. Christy:
The tests in myotonic dystrophy.
J. clin. Endocr. 23 (1963), 59
- (38) Drucher, W.D., L.P. Rowland, K. Sterling und
N.P. Christy:
On the function of the endocrine glands in
myotonic muscular dystrophy.
Amer. J. Med. 31 (1961), 941
- (39) Emery, A.E.H.:
Unusual type of benigne x-linked muscular
dystrophy.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 29 (1966), 338
- (40) Futterwett, W., S.I. Griboff und Y. Eng:
Gonadal reservetest.
Fertil. and Steril. 21/7 (1970), 574
- (41) Ganong, W.F.:
Medizinische Physiologie.
Springer Verlag (1971)
- (42) Gardy, H.H.:
Dystrophia myotonica in pregnancy.
Obstet. and Gynaec. 21 (1963), 441
- (43) Goldsmith, S.J., R.S. Yalow und S.A. Berson:
Significance of human plasma insulin sephadex
fractions.
Diabetes 18/12 (1969), 834
- (44) Gorden, P., R.C. Griggs, S.P. Nissley, J. Roth
und W.A. Engel:
Studies of plasma insulin in myotonic dystrophy.
J. clin. Endocr. 29 (1969), 684

- (45) Gubbay, S.S., J.N. Walton und G. Pearce:
Clinical and pathological study of a case of
congenital muscular dystrophy.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 29 (1966), 500
- (46) Guillemin, G., I. Bertrand und L. Roques:
Les lésions de la myotonie atrophique.
Ann. méd. 31 / I (1932), 180
- (47) Hallen, O.:
Über einen Fall von Myopathia distalis.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 188 (1966), 119
- (48) Hamilton, W. und R.G. Mitchell:
Enzyme studies of the testis in myotonic dystrophie.
Arch. Dis. Childh. 45 (1970), 713
- (49) Hanson, P.A. und L.P. Rowland:
Möbius syndrome and facioscapulohumeral muscular
dystrophy.
Arch. Neurol. 24 (1971), 31
- (50) Harper, P., R.Penny, T.P. Foley jr., C.M. Migeon
und R.M. Blizzard:
Gonadal function in males with myotonic dystrophy.
J. clin. Endocr. 22 (1972), 852
- (51) Hartog den, J.:
J. Amer. med. Ass. 66 (1951), 178
zitiert nach Mertens (78)
- (52) Herschberg, A.D. und R. Coirault:
Innere Sekretion und Kohlehydratstoffwechsel bei
Dystrophia musculorum progressiva Duchenne-Erb.
in Beckmann, K.:
Myopathien.
Thieme Verlag (1965)
- (53) Herschberg, A.D., R. Coirault und J. Giboudeau:
Étude hormonale de la myopathie progressive de
Duchenne.
Ann. Endocr. (Paris) 25 (1964), 529
- (54) Hitzengerber, K.:
Über myotonische Dystrophie.
Mtschr. Psychiat. Neurol. 47 (1920), 249
- (55) Holland, C.M. jr. und S.R. Hill jr.:
Myotonia dystrophica: Report of six cases in one
family with an analysis of the metabolic defects.
Ann. intern. Med. 44 (1956), 738
- (56) Hopkins, A. und .. wray:
The effect of pregnancy on dystrophia myotonica.
Neurology (Minneap.) 17 (1967), 166

- (57) Huff, T.A., E.S. Horton und H.E. Lebovitz:
Abnormal insulin secretion in myotonic dystrophy.
New Engl. J. Med. 277 (1968), 837
- (58) Huff, T.A. und H.E. Lebovitz:
Dynamics of insulin secretion in myotonic
dystrophy.
J. clin. endocr. 28 (1968), 992
- (59) Jonasescu, V. und N. Luca:
Investigations on carbohydrate metabolism in
progressive muscular dystrophies.
Psychiat. et Neurol. (Basel) 146 (1963), 309
- (60) Jackson, J., M. Webster, M.T. McKiddie und
W.D. Duguid:
Insulin levels in myotonic dystrophy.
New Engl. J. Med. 280 (1969), 223
- (61) Jacobson, W.E., A.L. Schultz und J. Anderson:
Endocrine studies on 8 patients with myotonic
dystrophy.
J. clin. endocr. 25 (1955), 801
- (62) Justin-Besancon, L., H. Péquignot, F. Contamin,
Ph. Delavierre und P. Rolland:
Myopathie du type Landouzy-Déjerine: Rapport
d'une observation historique.
Sem. Hôp. Paris 40 (1964), 2990
- (63) Kaeser, H.M.:
Zur Frage der Behandlung der Myopathien mit
Sexualhormonen und Derivaten.
Nervenarzt 32 (1961), 38
- (64) Kaeser, O., V. Friedberg, K.G. Ober, K. Thom-
sen und J. Zander:
Gynäkologie und Geburtshilfe.
Thieme Verlag, Stuttgart (1969)
- (65) Kappas, A., A.T. Milhorat, C.P. Rhoads und
T.F. Gallagher:
Amer. J. phys. Med. 34 (1955), 303
- (66) Keschner, M. und C. Davidson:
Arch. Neurol.(Chic.) 30 (1933), 1259
zitiert nach Mortens (78)
- (67) Klein, D.:
La dystrophie myotonique.
J. Génét. hum. suppl. au vol. 2, 1 Méd. et
Hyg. (Genève) (1958), 328

- (68) Kuhn, E. und H.J. Staudinger:
17-Ketosteroide und ihre Fraktionen bei myotonischer Dystrophie.
Klin. Wschr. 38 heft 7 (1960), 327
- (69) Kuhn, E.:
Studien zur Pathogenese der myotonischen Dystrophie.
Monographien aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie 91 (1961), 1 Springer Verlag
- (70) Labhardt, A.:
Klinik der inneren Sekretion.
Springer Verlag (1971)
- (71) Lakin, M. und S. Locke:
Progressive ocular myopathy with ovarian insufficiency and diabetes mellitus.
Diabetes 10 /3 (1961), 228
- (72) Lees, E. und L.A. Liversedge:
Descending ocular myopathy.
Brain 85 (1962), 701
- (73) Lundberg, P.O.:
Observations on endocrine function in ocular myopathy.
Acta Neurol. Scand. 42 (1966), 39
- (74) Lundberg, P.O.:
Ocular myopathy with hypogonadism.
Acta Neurol. Scand. 38 (1962), 142
- (75) Kabay, C.C., I. F. Roedel, R.L. Munich und J. Robertson:
X-linked pseudohypertrophic muscular dystrophy with a late onset and slow progression.
New engl. J. Med. 273 (1965), 1062
- (76) Marshall, J.:
Observation on endocrine function in dystrophica myotonica.
Brain 82 (1959), 221
- (77) Mendelsohn, L.V., L.M. Friedman, D.G. Corredor, J.C. Mieracki, G. Sabek, J.W. Vester und T.S. Janowski:
Insulin responses in myotonia dystrophica.
Metabolism 18 / 9 (1969), 764
- (78) Mertens, H.G. und H. Nowakowski:
Die endokrinen Drüsen bei Myotonien.
Dtseh. Z. Nervenheilk. 172 (1954), 128

- (79) Milhorat, A.T. und H.G. Wolff:
Studies in diseases of muscle (distal type).
Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 49 (1943), 655
- (80) Moya, G.:
Au subject de deux cas de myopathie distale tardive.
Rev. neurol. 103 (1960), 431
- (81) Mularek, J. und M. Gembiki:
Tri-jodthyronine-binding index in patients with
progressive muscular dystrophy.
Neurol. Neurochir. (Pol.) 7 (1973), 47
- (82) Murphy, S.F. und D.B. Drachman:
The oculopharyngeal syndrome.
J. Amer. med. Ass. 203 (1968), 12
- (83) Nadler, C.S., W.A. Steiger, M. Troncelletti und
T.M. Durant:
Dystrophia myotonica, with special reference to
endocrine function.
J. clin. endocr. 10 / 6 (1950), 630
- (84) Nagai, H., M. Ogata, K. Saito, S. Ogawa,
A. Yamaguchi, J. Hayashi und A. Hamada:
Myotonische Dystrophie (jap.).
J. Jap. Soc. Intern. Med. 62 (1973), 770
- (85) Overzier, C. und A.P. Bleiching:
Testicular atrophy in dystrophia musculorum (Erb).
Lancet II (1961), 1046
- (86) Pearson, C.M. und W.G. Fowler:
Hereditary non progressive muscular dystrophy
inducing arthrogryposis syndrom.
Brain 86 (1963), 75
- (87) Prikhozhan, V.M.:
Endokrine Störungen bei Myotonia dystrophica.
Sovetsk. Med. 30 (1967), 147
- (88) Pruzanski, W.:
Myotonic dystrophy - a multisystem disease,
Report of 67 cases and a review of the literature.
Psychiat. et Neurol. (Basel) 149 (1965), 311
- (89) Roos, B.:
Zur pathologischen Histologie endokriner
Organe bei Myotonia dystrophica.
Schweiz. med. Wschr. 87 (1957), 672
- (90) Rotthauwe, H.W. und S. Kowalewski:
Klinische und biochemische Untersuchungen bei
Myopathien, III. Mitteilung, Rezessiv x-chro-
mosomale Muskeldystrophie mit relativ gutar-
tigem Verlauf.
Klin. Wschr. 43 (1965), 158

- (91) Rotthauwe, H.W., S. Kowalewski und M. Cerqueiro:
Atrophia musculorum spinalis pseudomyopathica
(Typ Kugelberg-Welander).
Arch. Kinderheilk. 173 (1965), 41
- (92) Rudman, D., S.B. Chyatte, J.H. Patterson,
G.G. Gerron, I. O'Beirne, J. Barlow, A. Jordan
und J.S. Shavin:
Metabolic effects of human growth hormone and
of estrogens in boys with Duchenne muscular
dystrophy.
J. clin. Invest. 51 (1972), 1118
- (93) Rudman, D., S.B. Chyatte, J.H. Patterson,
G.G. Gerron, I. O'Beirne, J. Barlow, P. Ahman,
A. Jordan und J.S. Shavin:
Observations on the responsiveness of human
subjects to human growth hormone.
J. clin. Invest. 50 (1971), 1941
- (94) Schimrigk, K., D. Matzelt und H.G. Mertens:
Vergleichende Untersuchungen der endokrinen
Drüsen und der Enzymaktivitäten bei Dystro-
phia myotonica und Myotonia congenita.
Klin. Wschr. 44 (1966), 76
- (95) Schotland, D.J. und L.P. Rowland:
Muscular dystrophy.
Arch. Neurol. (Chic.) 10 (1964), 433
- (96) Sciarra, J.J. und C.M. Steer:
Uterine contractions during labour in myotonic
muscular dystrophy.
Amer. J. Obstet. Gynaec. 82 (1961), 612
- (97) Shost, J.K.:
Congenital muscular dystrophy.
Neurology 13 (1963), 526
- (98) Siegenthaler, W.:
Klinische Pathophysiologie.
Thieme Verlag Stuttgart (1973)
- (99) Slatt, B.:
Myotonia dystrophica.
Canad. med. Ass. J. 85 (1961), 250
- (100) Stanbury, J.B., R.R. Goldsmith und M. Gillis:
Myotonic dystrophy associated with thyroid
disease.
J. clin. Endocr. 14 (1954), 502
- (101) Steinert, H.:
Myopathologische Beiträge.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 37 (1909), 58

- (102) Takagi, A., Y. Shimada und T. Mozai:
Studies on plasma free fatty acid and
ketone bodies in young patients with
muscular atrophy.
Neurology 20 (1970), 904
- (103) Teasdall, R.D., M.M. Schuster und F.B. Walsh:
Sphincter involvement in ocular myopathy.
Arch. Neurol. (Chic.) 10 (1964), 433
- (104) Thomasen, E.:
Myotonia.
Diss. med. Kbh. (1948)
zitiert nach Mertens (78)
- (105) Tyler, F.H. und G.T. Perkoff:
Studies in disorders of the muscle.
Arch. intern. Med. 88 (1951), 175
- (106) Ullrich, O.:
Kongenitale, atonisch sclerotische Muskel-
dystrophie.
Mscr. Kinderheilk. 47 (19307, 502
- (107) Vassella, F., M. Mumenthaler, E. Rossi,
H. Moser und U. Wiesman:
Die kongenitale Muskeldystrophie.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 120 (1967), 349
- (108) Victor, M., R. Hayes und R.D. Adams:
Oculopharyngeal muscular dystrophy.
New Engl. J. Med. 267 (1962), 1267
- (109) Wakamatsu, H., H. Nakamura, K. Ito, W. Ana-
zawa, S. Okajima, S. Okamoto, K. Shigeno und
Y. Goto:
Serum desmosterol and other lipids in myo-
tonic dystrophy.
Keio J. Med. 19 (1970), 145
- (110) Walsh, J.C., J.R. Turtle, B. Miller und
J.G. Mcleod:
Abnormalities of insulin secretion.
Brain 93 (1970), 731
- (111) Weil, A. und M. Keschner:
Arch. Psychiat. 108 (1927), 687
zitiert nach Mertens (78)
- (112) Welander, L.:
Myopathia distalis tarda hereditaria,
249 examined cases in 72 pedigrees.
Acta med. scand. suppl. 265, 141 (1951), 1

- (113) Wohlfahrt, G.:
J. Neuropath. 10 (1951), 109
zitiert nach Mertens (78)
- (114) Wrago, J. und H.G. Mertens:
Zur pathologischen Anatomie und Pathophysiologie der endokrinen Organe bei dystrophischer Myotonie.
Frankf. Z. Path. 66 (1955), 376
- (115) Zellweger, H., W.F. McCormick und W. Mergner:
Severe congenital muscular dystrophie.
Amer. J. Dis. Child. 114 (1967), 591
- (116) Zellweger, H. und W.F. McCormick:
Scapuloperoneal dystrophy and scapuloperoneal atrophy.
Helv. paediat. Acta. 23 (1968), 643
- (117) Zellweger, H., A. Afifi, W.F. McCormick und W. Mergner:
Benign congenital muscular dystrophy.
Clin. Paediatrics 6 (1967), 655

E. Lebenslauf:

Name: Erich Franz Loserth

Geburtsort: Kösching
und -datum: 19. November 1948

Bekenntnis: römisch-katholisch

Familienstand: verheiratet seit 3. August 1972
mit Eva Loserth, geb. Lutz

Eltern: Vater: Landwirt Josef Loserth
Mutter: Adelinde Loserth,
geb. Jakusch

Ausbildung: 1955 - 1960: Volksschule in Kösching
1960 - 1969: Besuch des Christoph-
Schreiner-Gymnaiums in Ingolstadt
1969: Ablegung der Reifeprüfung
Wintersemester 1969/70: Immatriku-
lation zum Studium der Medizin an
der Ludwig-Maximilian-Universität
in München
Sommersemester 1970: Ablegung der
Naturwissenschaftlichen Vorprüfung
Wintersemester 1971/72: Ablegung
der Ärztlichen Vorprüfung
Sommersemester 1972 bis Wintersemester
1974/75: Studium der klinischen Fächer
ebenfalls an der Ludwig-Maximilian-
Universität in München mit Abschluß
durch die Ärztliche Prüfung nach
dem Wintersemester 1974/75



